



**HAL**  
open science

# L'étendue, l'influence et la prise en charge du tabagisme dans le trouble bipolaire

Guillaume Pluquet

► **To cite this version:**

Guillaume Pluquet. L'étendue, l'influence et la prise en charge du tabagisme dans le trouble bipolaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02864564

**HAL Id: dumas-02864564**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02864564>**

Submitted on 11 Jun 2020

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

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

**Université de Bordeaux**

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

N°3041

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue

Par Guillaume PLUQUET, né le 13 janvier 1990 à Sauveterre

Le 5 Mai 2020 à Monségur

**L'ETENDUE, L'INFLUENCE ET LA PRISE EN CHARGE DU TABAGISME DANS LE  
TROUBLE BIPOLAIRE**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Sébastien GARD

Membres du jury

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

**Madame le Professeur Chantal HENRY**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER**

**Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE**

**Monsieur le Docteur Emmanuel AUGERAUD**

Président du jury

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

## **REMERCIEMENTS**

**Au directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Sébastien GARD**

Docteur en Médecine, Psychiatrie,

Praticien Hospitalier,

Responsable du Centre Expert en Troubles Bipolaires – Centre Hospitalier Charles Perrens Bordeaux,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir proposé de travailler sur ce thème qui m'a beaucoup inspiré. Ta disponibilité et ton expertise sur le sujet m'ont été d'une aide précieuse. Je suis heureux d'avoir pu mener ce travail à terme avec toi. Sois assuré de ma profonde considération.

**Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Coordinateur du D.E.S de Psychiatrie,

Chef de service du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression au sein du Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissant. Je tiens à vous remercier pour votre travail et votre investissement auprès des internes. J'ai eu la chance au cours de mon cursus de bénéficier de votre enseignement dont j'ai apprécié la richesse et la clarté. Je vous prie de recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Aux membres du Jury,**

**Madame le Professeur Marie TOURNIER**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Responsable de l'unité Carreire 3, au sein du Pôle Universitaire de Psychiatrie adulte – Centre Hospitalier Charles Perrens Bordeaux,

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance sincère et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Marc AURIACOMBE**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef du service Addictologie – Centre Hospitalier Charles Perrens Bordeaux

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à l'évaluation de ce travail. Je vous suis également reconnaissant des cours que vous avez dispensés à l'université et vous assure du grand intérêt que j'y ai porté.

**Monsieur le Docteur Emmanuel AUGERAUD**

Docteur en médecine, Psychiatrie et addictologie,

Praticien Hospitalier,

Equipe Mobile Addictologie de Proximité Psychiatrique – Centre Hospitalier des Pyrénées Pau,

Je tiens à te remercier de me faire l'honneur de lire et de juger mon travail. Je t'adresse mon entière reconnaissance pour ton implication dans la formation aux internes stagiaires au Centre Hospitalier des Pyrénées.

**Madame le Professeur Chantal HENRY**

Professeur des universités,

Praticien Hospitalier,

Groupe Hospitalo-Universitaire Paris, Psychiatrie et Neurosciences, Saint Anne,

Je vous remercie du temps que vous avez consacré à la lecture de ce travail comme rapporteur. Soyez assuré de ma gratitude pour vos commentaires et votre approbation pour la soutenance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

**Aux toutes les équipes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler.**

A l'équipe de Crise de Mamoudzou dont j'estime l'humilité, présente en toutes circonstances.

A la Consultation Transculturelle de Claire Mestre, j'admire l'humanité que vous déployez dans vos pratiques.

A tous les services du Centre Hospitalier des Pyrénées avec qui c'était un plaisir de soigner.

Au Docteur Eric Bertandeau pour qui j'éprouve une profonde admiration et grande sympathie.

**A mes proches,**

A Samar, la perle de ma vie. أن بحبك

A ma mère, je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as transmis, je suis arrivé jusqu'ici grâce à toi.

A mon père, pour m'avoir donné la bienveillance, la curiosité et la persévérance comme exemple.

A mes sœurs Claire, Céline et Lucie, je serais éternellement heureux de faire partie de votre fratrie.

A Leila et Yanis, je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

Je remercie aussi Odile, Julie et Léandre, grâce à qui cette période d'isolement, pendant laquelle j'ai pu finir ce travail, a été bien agréable à vivre.

Merci encore à Celine Pluquet, Marie-Laure Avoix, Samar El Hout et Thomas Laumon qui ont eu la gentillesse d'accepter de lire mon travail pour m'aider à le corriger.

Et puis une dédicace à tous mes amis !

## Table des matières

<b>I</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>II</b>	<b>TABAGISME DANS LA POPULATION GENERALE</b>	<b>10</b>
II.1	DEFINITIONS	10
II.1.1	Origines	10
II.1.2	Qui est le fumeur ?	10
II.2	ÉPIDEMIOLOGIE	11
II.3	RISQUES ASSOCIES AU TABAGISME	12
II.3.1	Les maladies liées au tabac	12
II.3.2	Impact sur la qualité de vie et la mortalité toutes causes confondues	13
II.4	PRIS EN CHARGE DANS LA POPULATION GENERALE	14
II.4.1	Diminution du risque ou sevrage	14
II.4.2	Les actions de santé publique	14
II.4.2.1	Dans le monde	14
II.4.2.2	En France	15
II.4.3	Les thérapeutiques	15
II.4.3.1	Médicamenteuses	15
II.4.3.1.1	Traitement nicotinique de substitution (TNS)	15
II.4.3.1.2	Agoniste partielle nicotinique	16
II.4.3.1.3	Antidépresseurs	16
II.4.3.2	Non médicamenteuse	17
II.4.3.3	Cigarette électronique	17
<b>III</b>	<b>TROUBLE BIPOLAIRE</b>	<b>18</b>
III.1	NOSOGRAPHIE DU TROUBLE BIPOLAIRE	18
III.1.1	Epidémiologie	18
III.1.2	Classification	18
III.1.3	Etiopathogénie	19
III.1.4	Evolution	19
III.2	COMORBIDITES	20
III.2.1	Psychiatriques	20
III.2.1.1	Troubles anxieux	20
III.2.1.1.1	Trouble panique (TP)	20
III.2.1.1.2	Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	20
III.2.1.2	Troubles du comportement alimentaire	20
III.2.1.3	Troubles de l'usage	20
III.2.2	Somatiques	21
III.2.2.1	Surpoids et obésité	21
III.2.2.2	Diabète et affection endocrinienne	21

III.2.3Socio-professionnelles.....	21
III.3TRAITEMENTS.....	21
III.3.1Les thymorégulateurs.....	21
III.3.2Les antipsychotiques.....	22
III.3.3Les antidépresseurs.....	22
III.3.4L'électroconvulsivothérapie (ECT).....	22
<b>IVLES ARTICULATIONS ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LA CONSOMMATION TABAGIQUE.....</b>	<b>22</b>
IV.1EXPOSITION AU TABAGISME DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE BIPOLAIRE.....	22
IV.1.1La prévalence du tabagisme dans le trouble bipolaire.....	22
IV.1.2Une consommation plus intensive.....	25
IV.2LES PARTICULARITES DES PATIENTS SOUFFRANT DE BIPOLARITE FUMEURS.....	25
IV.3EXPLICATIONS DE LA PREVALENCE ACCRUE DU TABAGISME AVEC LE TROUBLE BIPOLAIRE.....	28
IV.3.1Le tabac comme auto-médication.....	28
IV.3.2Facteurs génétiques.....	29
IV.3.3Le trait de caractère impulsif en commun.....	30
IV.3.4Une plus grande difficulté à arrêter de fumer.....	31
IV.4CONSEQUENCES SUR LA MORTALITE ET LA MORBIDITE.....	31
IV.4.1La mortalité dans le trouble bipolaire.....	31
IV.4.2Les comorbidités somatiques du trouble bipolaire communes à celles du tabac.....	32
IV.4.3Les conséquences du tabac.....	34
<b>VCOMMENT PRENDRE EN CHARGE LE TABAGISME CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANTS DE TROUBLE BIPOLAIRE ?.....</b>	<b>35</b>
V.1ÉTAT DES LIEUX DE L'ARRÊT DU TABAC CHEZ LES PATIENTS AVEC UN TROUBLE BIPOLAIRE.....	35
V.2APPROCHE PHARMACOLOGIQUE.....	37
V.3APPROCHE NON MEDICAMENTEUSE.....	39
V.3.1Un accompagnement spécifique.....	39
V.3.2La politique sans tabac dans les hôpitaux spécialisés.....	41
<b>VIDISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>VII CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>

## **ABREVIATIONS**

ACT: Thérapie d'acceptation et d'engagement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BDI: Beck Depression Inventory

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique et Obstructive

CGI-BD: Clinical Global Impressions-Bipolar Disorder

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux

FACE-BD : FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder

GAF: Global Assessment of Functioning scores

HAS : Haute Autorité de Santé

nAChR : récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine

NIHS: National Institute of Health Science

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS : Positive And Negative Syndromes Scale

SIR : Ratio d'incidence standard

STEP-BD: Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder

TNS : Traitement nicotinique de substitution

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TP : Trouble panique

TUS : Troubles de l'usage des substances

TUT : Trouble de l'usage du tabac

## **I Introduction**

Le tabagisme est aujourd'hui un problème de santé publique mondial. Les premières preuves de la toxicité du tabac remontent aux années cinquante notamment avec la mise en évidence du lien existant entre la consommation du tabac et l'incidence du cancer du poumon. Parallèlement, la commercialisation des cigarettes est en plein essor. Les pouvoirs publics ont alors mis en place des politiques de lutte contre le tabagisme car c'est huit millions de décès causés par le tabac qui pourraient ainsi être évités aujourd'hui (1). Après avoir fait des efforts de prévention importants, des pays comme les États-Unis ou l'Uruguay ont respectivement vu la prévalence du tabagisme passer de 30.8% à 21.4% ou sa population de fumeurs diminuer par trois en 15 ans (2). Certaines



populations sont particulièrement plus touchées par le tabagisme comme les personnes atteintes de troubles psychiatriques : on y retrouve en effet deux fois plus de fumeurs que dans la population générale (3). La schizophrénie et le trouble bipolaire (TB) de l'humeur font partie des troubles avec la plus grande proportion de fumeurs, allant jusqu'à 80% selon les études. D'autres recherches montrent que les disparités d'intoxication tabagique s'agrandissent entre la population générale et les patients atteints de troubles psychiatriques (4). Les mesures de prévention mise en place pour la population générale ne sont donc pas suffisantes ou pas assez efficaces pour tout le monde. Il est ainsi essentiel dans la pratique de la psychiatrie d'explorer la problématique du tabagisme pour pouvoir ainsi mieux la prendre en charge avec des mesures adaptées, car les maladies liées au tabac expliquent en grande partie la mortalité et morbidité augmentée chez les personnes atteintes de trouble psychiatrique (5).

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux personnes souffrant de TB de bipolaire qui sont, comme on l'a vu, particulièrement vulnérables, avec une population concernée pouvant aller jusqu'à 69% (3). On peut aussi constater qu'ils fument de manière générale plus de cigarettes. Les troubles de l'usage de substances sont aussi fréquemment une comorbidité de ce trouble de l'humeur, ce qui nous permettra d'ébaucher une réflexion autour du phénomène de l'addiction et de cette atteinte. Il se pose aussi la question de l'association du tabac avec d'autres traitements thymorégulateurs qui pourraient avoir des interactions néfastes d'un point de vue thérapeutique, sans oublier l'impact de ces deux derniers sur les facteurs de risque cardio-vasculaires par exemple. Le tabac est un facteur de risque de mortalité évitable. L'action sur le tabagisme est donc un levier majeur pour améliorer la santé des personnes atteintes de TB de l'humeur, mais qui est encore peu intégrée dans les pratiques usuelles.

Dans cette revue de la littérature, nous allons dans un premier temps exposer les généralités sur la consommation de tabac dans le monde et en France en abordant l'épidémiologie, les maladies associées au tabac puis les possibilités d'actions dans la lutte anti-tabac. Ensuite nous présenterons brièvement ce qu'on entend par TB de l'humeur, avec ses risques associés et sa prise en charge médicamenteuse. La partie la plus importante de notre travail consistera à faire le point sur ce que la littérature scientifique peut apporter sur la question de l'association entre le TB de l'humeur et le tabagisme. On y abordera la prévalence du tabac dans le trouble de l'humeur bipolaire en essayant de l'expliquer, pour ensuite parler de leurs interactions et leurs conséquences, sur l'un et sur l'autre, mais aussi sur leurs risques associés. Enfin nous terminerons par ébaucher les solutions possibles qui se présenteraient pour prendre en charge le tabagisme dans les populations atteintes de trouble de l'humeur bipolaire.

## II Tabagisme dans la population générale

### II.1 Définitions

#### II.1.1 Origines

Les Arawaks, peuple amérindien, font découvrir le tabac aux espagnols lorsque ces derniers explorent le nouveau monde. De là vient l'origine étymologique du mot *tabaco* qui fait référence à la pipe dans laquelle il était consommé. Plus tard, Jean Nicot proposa à Catherine de Médicis d'essayer le tabac sur les migraines du roi François II, de là viendra le mot nicotine. Les plants de tabac commenceront à être cultivés et consommés en Europe au cours du XVIIème siècle (6). La

mondialisation laissera ensuite l'opportunité à ce produit d'être consommé aux quatre coins de la planète.

### II.1.2 Qui est le fumeur ?

Aujourd'hui, la manière de consommer le tabac la plus répandue est de fumer des cigarettes manufacturées. En France, les ventes de cigarettes représentent 80% de la vente de tabac (1).

Dans la littérature, la quantité de cigarettes fumées est souvent la mesure principale pour évaluer la dépendance ou les risque de maladies liées au tabac. Husten 2009 et collaborateurs tentent d'éclaircir le sujet au niveau de la définition des fumeurs intermittents et légers, qui constituent un groupe de fumeurs hétérogène. En examinant plusieurs études sur le sujet, ils concluent que même pour les personnes qui fument 1 à 4 cigarettes par jours il existe un risque important pour la santé important. Ils ajoutent aussi dans leur article que la quantité de cigarettes fumée par jour n'explique pas l'ensemble de l'addiction, la manière de les fumer joue également sur la toxicité et la dépendance (7).

Le *National Survey on Drug Use and Health* considère un fumeur quotidien lorsqu'il fume chaque jour dans les 30 derniers jours. Le fumeur intermittent fume au moins une fois dans le mois précédent (8).

Dans la plupart des études récentes, pour faciliter la réalisation de questionnaire, les populations de fumeurs sont catégorisées par : ceux qui ont déjà fumé 100 cigarettes au cours de leur vie (*ever smokers*), ceux qui ont arrêté de fumer (*former smokers*) et ceux qui fument actuellement (*current smokers*). L'arrêt de la cigarette pris en compte étant variable en général de 30 jours à 6 mois d'arrêt.

Dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM5), c'est plus une problématique de dépendance qui est évaluée. Le trouble de l'usage du tabac (TUT) est défini par 11 critères (9). On parle de trouble léger lorsque 2 à 3 critères sont présents, modéré de 4 à 5 et sévère au-delà de 6. Les critères sont les suivants :

- Le tabac est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
- Désir persistant de diminuer ou de contrôler l'usage du tabac ou efforts infructueux.
- Beaucoup de temps est consacré à des activités nécessaires pour obtenir ou utiliser du tabac.
- Envie, ou fort désir ou besoin de consommer du tabac.
- L'usage récurrent du tabac résulte en un manquement à des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, interférence avec le travail).
- Poursuite de l'utilisation du tabac malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du tabac (par exemple, conflits avec d'autres sur l'usage du tabac).
- Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du tabac.

- Usage récurrent du tabac dans les situations dans lesquelles il est physiquement dangereux (par exemple, fumer au lit).
- L'usage du tabac est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le tabac.
- Une tolérance, telle que définie par l'un des éléments suivants :
  - Un besoin de quantités notablement plus grandes de tabac pour atteindre l'effet désiré.
  - Un effet notablement diminué avec l'utilisation continue de la même quantité de tabac.
- Un sevrage, tel que manifesté par un des éléments suivants :
  - Un syndrome de sevrage du tabac.
  - Le tabac (ou une substance très proche, comme la nicotine) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Ainsi on considérera le tabagisme comme le fait de fumer des cigarettes. Il sera précisé lorsqu'il s'agira de l'addiction ou de la dépendance au tabac dans les articles abordés.

## II.2 Épidémiologie

L'OMS a rédigé un rapport sur les prévalences estimées de la consommation de tabac dans le monde avec les tendances à prévoir jusqu'en 2025 (2). Dans ce rapport était pris en compte la consommation de tabac fumé pour les personnes âgées de plus de 15 ans. On observe une diminution globale avec une prévalence en 2000 de 26.9% pour atteindre 20.2% en 2015. Dans le monde entier, les hommes sont en moyenne quatre fois plus représentés que les femmes.

On remarque aussi des disparités dans les différentes régions du globe. En Afrique, les prévalences sont très basses en 2015 avec 10.0% de fumeurs dans la population générale. On peut noter une très faible représentation des fumeuses au Moyen-Orient, Asie du sud-est, Afrique et Ouest-Pacifique avec des moyennes toujours inférieures à 5%.

On retrouvait en Europe, qui a la plus grande représentation de fumeurs dans le monde, 37.3% de la population qui consommait du tabac en 2000 pour perdre seulement 7.4 % en 15 ans et une forte représentation féminine comparé à d'autres régions atteignant 21% en 2015.

En France les estimations de l'OMS rapportent une prévalence de 32.2% de la population générale en 2000 passant à 28.6% en 2015, ce qui est assez faible si l'on se rapporte à la diminution mondiale globale. Ces estimations sont faites à partir des données de « Baromètre Santé ». Les données plus récentes de 2017 indiquent que 26.9% des 18-75 ans déclarent fumer quotidiennement avec une moyenne de 13.3 cigarettes par jours. Par rapport à une stabilité de la consommation observée entre 2010 et 2016, une baisse significative de la prévalence (-9%) a été observée entre 2016 et 2017, ce qui représente 1.4 millions de fumeurs en moins (10).

## II.3 Risques associés au tabagisme

Le Surgeon General, qui fait partie de l'*US Department of Health and Human Services* a établi en 2014 un rapport intitulé « Les conséquences du tabagisme sur la santé – 50 ans d'évolution » (8). Ce document a été rédigé par près de 75 experts possédant connaissances et familiarités sur chaque sujet. Ils ont pu décrire la situation actuelle et tirer des conclusions quant à l'impact du tabac sur la santé en se basant sur la littérature scientifique. Ainsi depuis 1964 près de 20 millions de décès prématurés sont directement attribués au tabac. Cette épidémie tabacologique de la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle a été initiée par de sérieuses stratégies commerciales des industries du tabac, dissimulant délibérément au public les risques liés à la consommation de cigarettes. On note alors que le tabac est en lien avec des maladies touchant presque tous les organes et qu'il diminue l'état de santé général en plus d'être nocif pour le fœtus.

### II.3.1 Les maladies liées au tabac

Il a été montré que la nicotine seule, par différents mécanismes, augmente le risque de développer des maladies. Elle jouerait un rôle dans l'oncogenèse mais ce n'est pas encore montré chez l'humain. En revanche on peut dire qu'elle altère le développement du système nerveux fœtal et celui de l'adolescent, qu'elle augmente le risque de prématurité, et qu'elle serait le principal médiateur des effets du tabac dans la grossesse sur le développement pulmonaire du fœtus. L'un des seuls arguments positifs serait qu'elle augmente de manière aigüe les capacités cognitives et d'attention chez les non-fumeurs ou ex-fumeurs (8).

#### **Cancers**

Il est aujourd'hui clairement admis que la consommation de tabac induit de manière importante des cancers et de multiples organes peuvent être touchés. Le tabac est en cause dans les cancers de la vessie, du rein, du col de l'utérus, de la cavité orale, du larynx, du poumon, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas et du sang. Le cancer du poumon est le plus fréquent chez le fumeur avec un risque relatif de 21,3 par rapport à non-fumeur. Pour les autres cancers, l'Odds Ratio (OR) varie entre 2.1 et 8.1 (11).

Plus récemment, les atteintes ont été précisées parallèlement avec l'évolution des cigarettes (8). L'adénocarcinome du poumon secondaire au tabac a augmenté depuis les années 60, en lien avec des modifications de la manufacture des cigarettes. Le déclin des carcinomes à cellules squameuses suit la tendance de diminution de la prévalence du tabagisme.

Le tabac a un lien de cause à effet avec le carcinome hépatocellulaire (12), le cancer colorectal et les polypes adénomateux colorectaux (13).

Les patients fumeurs atteints de cancers de la prostate meurent plus que les non-fumeurs (8).

Les mécanismes mettant en cause le tabagisme dans le cancer du sein ont pu être identifiés, mais les éléments ne sont pas suffisants pour dire s'il existe un lien direct entre le cancer du sein et le tabac (8).

### **Maladies respiratoires**

Le tabagisme est la cause principale de Broncho-Pneumopathie Chronique et Obstructive (BPCO) et la mortalité due à la BPCO a cruellement augmenté depuis 1964. Il est responsable aussi de pathologies plus aiguës comme la pneumopathie infectieuse.

Il existe un lien direct entre le tabagisme et les exacerbations de l'asthme chez l'adulte. Les patients fumeurs ont également un risque augmenté de contracter la tuberculose mais aussi une mortalité en rapport augmentée (8).

### **Maladies cardiovasculaires**

Les maladies cardiovasculaires sont les causes principales de décès liés au tabac. En effet le tabagisme a un impact important sur la prévalence de l'anévrisme de l'aorte abdominale, de l'athérosclérose, des accidents vasculaires cérébraux et des maladies coronariennes. Un fumeur a deux fois plus de chance de développer une pathologie coronarienne qu'un non-fumeur (8).

### **Atteintes des fonctions reproductives**

Les femmes enceintes fumeuses ont un risque augmenté de complications de la grossesse telle que la rupture prématurée de membranes ou le placenta prævia. Le tabagisme de la mère dégrade la croissance fœtale, les nouveaux nés ont ainsi un poids moyen inférieur à la normale à la naissance. Enfin il existe un risque élevé de mort subite du nourrisson lorsque la mère fume pendant la grossesse ou même après (8).

### **Autres atteintes**

La consommation de cigarettes est responsable également d'autres atteintes d'organes, comme la cataracte nucléaire, l'ostéoporose et les fractures du col fémoral, mais aussi les ulcères peptiques à Helicobacter Pylori (8).

#### *II.3.2 Impact sur la qualité de vie et la mortalité toutes causes confondues.*

### **Impact sur la qualité de vie**

Les rapports précédents ont pu montrer un impact du tabagisme sur la qualité de vie générale. On retrouvait une augmentation de l'absentéisme au travail, avec certains employeurs qui préféraient ne pas engager des fumeurs. Les fumeurs ont une moins bonne santé en général, sont plus hospitalisés et nécessitent plus de soins à domicile.

Les plus « gros » fumeurs ont une moins bonne santé générale que les « petits » fumeurs (8).

### **Mortalité toutes causes confondues**

Lorsqu'on observe de manière plus globale l'impact sur la mortalité toutes causes confondues depuis près de 50 ans, on décompte aux Etats-Unis 22 millions de décès directement liés au tabac.

Pour se donner une idée, la population américaine est représentée actuellement par 320 millions de personnes. En 2015, en France, 75 000 décès ont pu être attribués au tabac (1).

## **II.4 Pris en charge dans la population générale**

### *II.4.1 Diminution du risque ou sevrage*

Les fumeurs qui n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer essaient parfois de réduire leur consommation de cigarettes. Cependant l'arrêt complet de la cigarette est la seule stratégie efficace pour réduire les dégâts provoqués par la fumée de cigarette. Une diminution de 50% de la consommation n'est pas associée à une réduction du risque de mortalité et morbidité cardiovasculaire et à une réduction du risque de mortalité par cancer du poumon. Une diminution de 50% de la consommation n'a peu voire pas d'effets sur l'incidence de la BPCO (14).

### *II.4.2 Les actions de santé publique*

#### *II.4.2.1 Dans le monde*

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2008 son premier rapport sur l'épidémie mondiale du tabac avec pour objectif d'inverser son cours et sauver des millions de vies. Ils proposent alors aux pays membres de développer une politique selon le modèle de MPOWER imaginé par l'OMS (15). M pour Monitor, pour surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention, P pour « Protect » pour protéger la population contre la fumée du tabac, O pour « Offer », pour offrir une aide à ceux qui veulent renoncer au tabac, W pour « Warn » pour mettre en garde contre les dangers du tabagisme, E pour « Enforce » pour faire respecter l'interdiction de la publicité en faveur du tabac, la promotion et le parrainage et enfin R pour « Raise », pour augmenter les taxes sur le tabac.

On constate de très bons résultats lorsque ces politiques sont mises en place par les pays, comme par exemple en Uruguay où la proportion de fumeurs de 35.0% en 2005 à 17.1% en 2015 (2). L'impact sur la consommation de tabac chez les adolescents a été étudié en comparant la proportion de fumeurs entre 2007 et 2014 chez les jeunes de 13 à 15 ans. Il a été constaté une diminution de 60 % des fumeurs dans cette tranche d'âge (16).

#### *II.4.2.2 En France*

L'état français a développé le Programme National de Lutte contre le Tabagisme de 2014 à 2019 (17). Il suit quelques lignes du MPOWER de l'OMS avec comme objectifs : une diminution de 10% du pourcentage de fumeurs quotidiens en 5 ans, une prévalence de fumeurs quotidiens inférieure à 20% en 2024 et inférieure à 5% en 2032 parmi les personnes nées en 2014.

Les axes d'intervention sont au nombre de trois :

Protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabac à partir de 4 leviers : rendre les produits du tabac moins attractifs, renforcer le respect de l'interdiction de fumer dans les lieux collectifs et étendre les lieux où il est interdit de fumer, encadrer le dispositif de vapotage et enfin améliorer le respect de l'interdiction des ventes aux mineurs.

Aider les fumeurs à arrêter de fumer à l'aide de 4 leviers supplémentaires : développer une information plus efficace en direction des fumeurs, impliquer davantage les professionnels de santé en mobilisant davantage les acteurs de proximité dans l'aide à l'arrêt du tabac, améliorer l'accès aux traitements d'aide au sevrage du tabac, et enfin

rendre exemplaire les ministères sociaux, notamment le ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.

Agir sur l'économie du tabac selon trois leviers identifiés : lutter contre le commerce illicite pour rendre plus efficace une politique fiscale du tabac au service de la santé publique, lutter contre l'ingérence de l'industrie du tabac dans les politiques publiques et accroître les moyens dédiés à la lutte contre le tabac.

### *II.4.3 Les thérapeutiques*

Les praticiens sont en première ligne dans la lutte anti-tabagique. Ils sont source d'information, de conseils et ont un rôle d'accompagnateur dans l'arrêt de leurs patients, et ce toutes spécialités confondues. La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise des conduites à tenir sur ce sujet, comprenant des traitements médicamenteux et un soutien psychologique (18).

#### II.4.3.1 Médicamenteuses

##### II.4.3.1.1 Traitement nicotinique de substitution (TNS)

C'est le traitement de première intention recommandé par l'HAS et le plus utilisé en pratique. Il consiste à administrer au patient de la nicotine pour soulager les symptômes de sevrage (anxiété, irritabilité, insomnie, difficultés de concentration, augmentation de l'appétit... etc) Les principales formes sont : les timbres transdermiques et les pastilles à sucer, mais on retrouve aussi des inhalateurs et des sprays buccaux. Ce traitement a montré ses preuves dans l'aide au sevrage tabagique lorsqu'il est utilisé pendant 8 semaines ou plus. Pour toute forme confondue, il augmente les chances de réussite d'abstinence au long cours de 50 à 70% pour des fumeurs motivés à l'arrêt avec une forte dépendance nicotinique (19).

##### II.4.3.1.2 Agoniste partielle nicotinique

Il s'agit de la Varenicline ou son nom commercial Champix<sup>®</sup>, qui est un agoniste partiel sélectif des récepteurs cholinergiques nicotiques  $\alpha 4\beta 2nAChRs$ . Il mime l'action de la nicotine en permettant une libération modérée et continue de dopamine dans la voie méso-limbique. C'est la molécule ayant montré la plus grande efficacité dans l'aide au sevrage tabagique. A un dosage de 2mg/jour, elle augmente les chances de réussite d'arrêt par deux, comparée à une tentative sans assistance pharmacologique (20). Elle est aussi plus efficace que les TNS et le Bupropion (21). Elle aurait également une efficacité légère dans la prévention de rechute tabagique.

L'effet indésirable le plus fréquent est la nausée, présente chez près de 25% des patients en début de traitement.

### II.4.3.1.3 Antidépresseurs

Il est possible d'utiliser le Bupropion (Zyban), à une dose de 150 mg deux fois par jours pendant 7 à 12 semaines. Selon une méta-analyse, il y a un risque relatif d'arrêt du tabac au-delà de six mois de 1,62 (IC 95 % : 1,49—1,76) (22).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les insomnies et la sécheresse buccale. Il est important ici de noter qu'il est déconseillé chez les patients atteints de TB à cause du risque de virage maniaque.

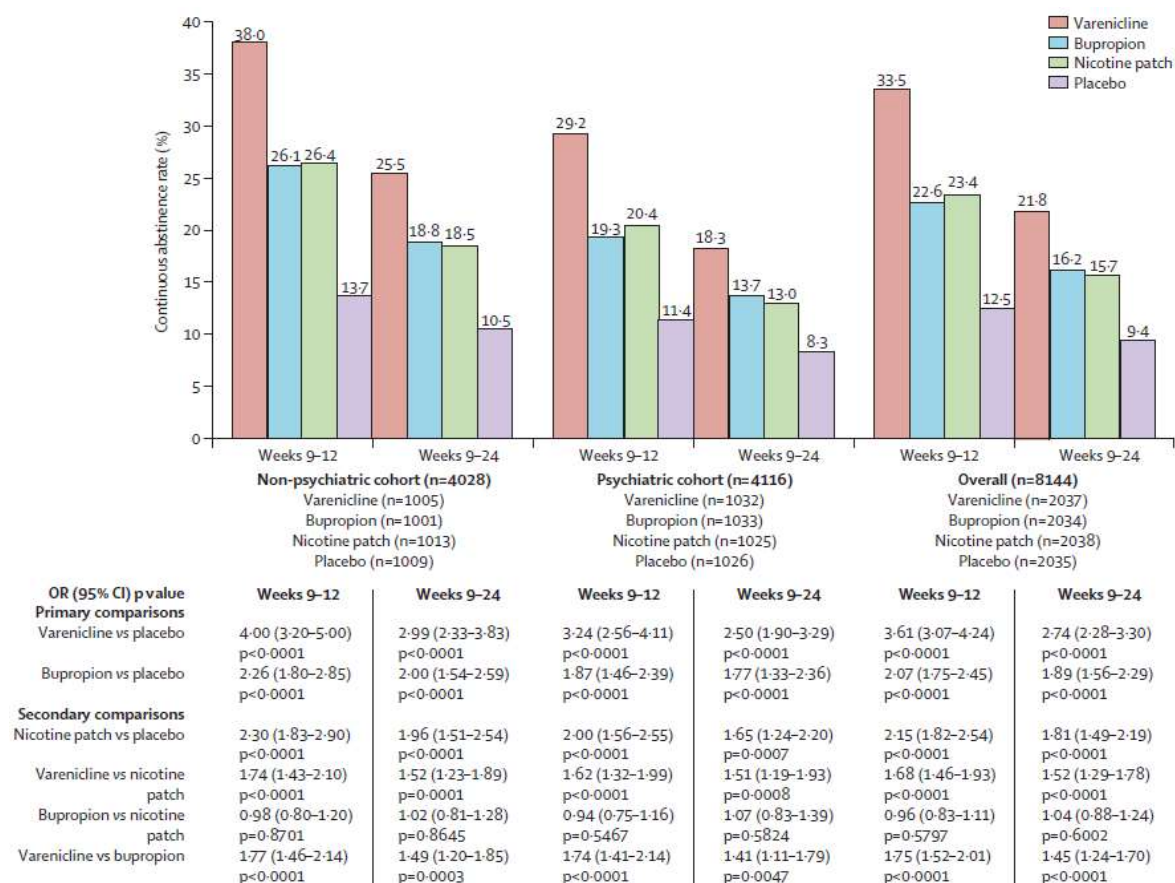


Figure 1 : Taux d'abstinence continue pour les semaines 9-12 et 9-24

Source : (Anthenelli et al. 2016)

### II.4.3.2 Non médicamenteuse

Un traitement médicamenteux seul n'est pas suffisant. Un accompagnement du patient volontaire d'arrêter de fumer diminue ses risques de rechute.

Une approche cognitivo-comportementale peut être intéressante. Par exemple, le simple fait de conseiller l'arrêt du tabac au patient augmente les chances qu'il arrête de fumer dans les 6 mois comme le met en évidence une méta-analyse (23).

L'HAS recommande en première intention des entretiens motivationnels qui consistent à aider le patient dans sa construction de motivation à arrêter la cigarette. Un soutien téléphonique, ou auto-support sur internet sont proposés avec notamment la ligne Tabac Info Service (39 89) (18).



D'autres approches comme l'hypnothérapie ou l'acupuncture n'ont pas encore pu montrer leurs preuves d'efficacité (24).

#### II.4.3.3 Cigarette électronique

L'utilisation des cigarettes électroniques est un phénomène qui s'est beaucoup développé ces dernières années, et l'industrie du tabac en a profité pour en faire la promotion. Cependant, déjà en 2013, la HAS ne les recommandait pas dans le traitement du sevrage tabagique. Une méta-analyse tente de faire le point sur l'efficacité des dispositifs électriques de délivrance de nicotine. Il n'est retrouvé qu'une très légère preuve d'efficacité de ces produits (25). Ayant peu de recul quant aux effets néfastes sur la santé, il n'est pas judicieux de les utiliser pour le sevrage.

### III Trouble Bipolaire

#### III.1 Nosographie du Trouble Bipolaire

##### III.1.1 Epidémiologie

Le trouble bipolaire affecte plus de 1 % de la population mondiale indépendamment de l'origine ethnique, de la nationalité ou du statut socio-économique. C'est l'une des principales causes de handicap chez l'adulte jeune (26). Une étude transversale sur 61 392 adultes montre les prévalences cumulées sur une vie de 0.6% pour le TB type I, 0.4% pour le type II, 1.4 % pour le sous-seuil du TB et 2.4% pour les troubles du spectre bipolaire (27). Le type I atteint de manière égale les deux genres mais le type II est plus fréquent chez les femmes (28).

La composante génétique est importante dans la transmission de ce trouble. La prévalence uniforme dans différentes cultures, la tendance familiale et l'âge de déclenchement précoce par rapport à la dépression unipolaire contribuent à cette théorie. Le risque de développer la maladie avec un parent atteint est de 20% et celui avec les deux parents atteints est de 50 à 60% (29). L'âge de la population considérée à risque de développer le trouble est de 15 à 25 ans (30).

##### III.1.2 Classification

Anciennement connu sous le nom de psychose maniaco-dépressive, le TB est un trouble de l'humeur caractérisé par des épisodes de manie ou d'hypomanie et d'une alternance avec des épisodes dépressifs.

Les classifications les plus utilisées dans le monde sont la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (31) et le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM -5) (9).

Pour résumer la classification du DMS-5 :

- Pour le **trouble bipolaire de type I**, au moins un épisode maniaque doit être présent d'une durée minimum de 7 jours consécutifs, les épisodes dépressifs majeurs étant typique mais non nécessaires pour le diagnostic.
- Pour le **trouble bipolaire de type II**, un épisode hypomaniaque d'au moins 4 jours consécutifs doit être présent accompagné d'au moins un épisode dépressif majeur.

- Il existe des **troubles cyclothymiques** avec des périodes dépressives ou hypomaniaques qui ne remplissent pas tous les critères, sur une durée de plus de 2 ans.
- D'autres **troubles « Bipolar-like »** ne remplissent pas les critères pour les catégories sus nommées à cause d'une sévérité ou d'une durée insuffisante.
  - Episodes hypomaniaques de courte durée et épisode dépressif majeur.
  - Episodes hypomaniaques avec symptômes insuffisants et épisode dépressif majeur.
  - Episode hypomaniaque sans antécédent d'épisode dépressif majeur.
  - Cyclothymie de courte durée.
- Enfin des **troubles bipolaires apparentés ou non spécifiques** si les critères des catégories précédentes ne sont pas remplis.
- **Trouble bipolaire et apparenté induit par la consommation de substance.**
- **Trouble bipolaire et apparenté induit par une autre affection médicale.**

### *III.1.3 Etiopathogénie*

La connaissance dans la pathogénèse et la pathophysiologie a bien évolué ces dernières décennies. La part génétique est majeure dans ce trouble. Des associations importantes et reproductibles à plusieurs polymorphismes courants ont récemment été signalées dans des études d'associations à l'échelle du génome. De nombreux allèles à risque se chevauchent en partie avec la schizophrénie (ex : CACNA1C, ODZ4 et NCAN) et contribuent au risque polygénique du TB (32). Par ailleurs on suppose que les troubles de l'humeur sont le résultat d'un déséquilibre dans le système de neurotransmetteurs monoaminergiques tels que la sérotonine, la noradrénaline et plus particulièrement la dopamine dans le trouble bipolaire. De plus, la modulation synaptique et la plasticité neuronale semblent être importantes dans la régulation de l'humeur et les fonctions cognitives. Le Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) y contribuerait de manière importante. En effet le taux de BDNF dans le plasma se retrouve diminué au cours d'épisodes thymiques avec un retour à la normale pendant une période d'euthymie (33). D'autres voies affectant les interconnectivités neuronales sont aussi étudiées dont les dysfonctions mitochondriales, le stress du réticulum endoplasmique, la neuro-inflammation, le stress oxydatif, l'apoptose et les changements épigénétiques via la méthylation de l'ADN (34).

### *III.1.4 Evolution*

Le trouble bipolaire est une maladie chronique évoluant au cours de la vie entière et doit être considéré comme potentiellement récurrente. En effet cette récurrence existe chez 90 % des patients et elle survient le plus souvent au cours des deux premières années suivant le premier épisode (35). Dans près de 70 % des cas, ce sont des épisodes dépressifs majeurs (36). La durée des épisodes est en règle générale de 4 à 13 mois avec des épisodes maniaques plus courts que les épisodes dépressifs (35). Au cours d'un suivi de 15 ans de patients avec un TB de type I et II, on a pu observer qu'ils étaient euthymiques pendant près de la moitié du temps. Ils passaient respectivement en moyenne 32% et 50% des semaines en phase dépressive contre 9% et 1.3% de semaines en phase maniaque ou hypomaniaque (37,38).

Par ailleurs l'évolution n'est pas favorable sur quelques aspects. On a pu constater que les capacités cognitives et fonctionnelles des patients se dégradaient au fur et à mesure de la maladie. Un niveau bas des performances exécutives et de la mémoire verbale semble être rapporté non seulement lorsque la maladie a une expression sévère mais aussi lorsqu'il y a la présence de symptômes psychotiques, une durée de maladie importante ou plusieurs épisodes maniaques (39). Cette altération cognitive pourrait prendre part dans l'altération du fonctionnement retrouvé chez les patients atteints de TB même en rémission (40).

Les personnes atteintes de TB sont à très haut risque de suicide. Selon les études 25 à 60% des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide au cours de leur vie. Le taux de suicide est compris entre 4 et 19% (36,41).

### III.2 Comorbidités

#### III.2.1 Psychiatriques

##### III.2.1.1 Troubles anxieux

Les troubles anxieux sont les troubles les plus fréquents chez les patients atteints de TB. Sur 288 patients, 65% étaient atteints également d'au moins un trouble psychiatrique supplémentaire dont 42% avaient un trouble anxieux comorbide (42).

##### III.2.1.1.1 Trouble panique (TP)

L'association entre le TB et le trouble panique est fréquente. Ce dernier est présent à plus de 20% dans la plupart des travaux. A l'inverse, 13% à 23% de patients atteints d'un trouble panique souffrent d'un TB (43). Dans l'étude de McElroy et al., 20% des sujets avaient développé au cours de leur vie un trouble panique ou une agoraphobie (42).

##### III.2.1.1.2 Trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Le trouble obsessionnel compulsif est l'autre trouble anxieux principalement associé au TB. On retrouve la comorbidité de TB présente dans 11% à 15% des cas de TOC en France. Lorsque des antidépresseurs sont prescrits pour traiter le TOC, jusqu'à 30% des répondants ont pu signaler avoir présenté un épisode hypomaniaque (43). Sur 288 patients étudiés, 27 patients (9%) avaient déclaré au cours de leur vie un TOC (42).

##### III.2.1.2 Troubles du comportement alimentaire

Les troubles du comportement alimentaire sont moins représentés mais tout de même plus fréquents que dans la population générale, à savoir chez 5% des patients ayant un TB (42). La boulimie est présente chez 3% et l'anorexie chez 2% des patients avec TB.

### III.2.1.3 Troubles de l'usage

Les troubles de l'usage des substances (TUS) sont des comorbidités très fréquentes avec le trouble bipolaire. Une méta-analyse de 151 articles recherchés de 1990 à 2015 met en valeur la prévalence du trouble de l'usage de l'alcool à 42%, suivie par celle du cannabis à 20% et des autres substances illicites à 7% (44).

## III.2.2 Somatiques

### III.2.2.1 Surpoids et obésité

Les personnes atteintes de TB ont un risque doublé d'être en surpoids ou obèses. Ces prévalences sont respectivement de 44% et 20% contre 25% et 13% pour la population générale (42).

### III.2.2.2 Diabète et affection endocrinienne

Selon une méta-analyse comportant 17 études traitant de l'association entre le diabète de type 2 et le TB, la prévalence estimée est de 9.2%. Le risque relatif d'être atteint d'un diabète de type 2 par rapport à la population générale est de 1.89 (95% CI = 1.29 – 2.77) (45).

Quelques études ont pu mettre en évidence une prévalence augmentée de maladie thyroïdienne, allant jusqu'à 16.6% pour des patients de plus de 50 ans (46). Ces résultats sont probablement liés aux sels de lithium souvent utilisé en traitement de fond.

## III.2.3 Socio-professionnelles

Les patients atteints de TB ont une mauvaise situation professionnelle par rapport à la population générale. En Allemagne seulement 30% de ces personnes avaient un emploi à temps plein à un niveau approprié à leurs qualifications (47). En Italie 63 à 67% des patients atteints de TB de type I étaient sans emplois (48). D'autres auteurs estiment qu'il y a un taux d'absentéisme de 8% chez ces personnes (49).

## III.3 Traitements

### III.3.1 Les thymorégulateurs

Le Lithium est le traitement de référence dans le TB. Il est le seul à avoir montré une diminution de la mortalité pour cette population (50). Il est grandement recommandé pour la manie, la dépression et le traitement de fond (33). Toutefois, on notera qu'il est déconseillé en cas d'insuffisance rénale sévère. Il nécessite par ailleurs un monitoring rapproché.

Les anticonvulsivants tels que le Valproate, la Lamotrigine, la Carbamazepine et l'Oxcarbazepine sont des médicaments de choix dans le TB (33).

Le Valproate et la Carbamazepine sont particulièrement recommandés dans la manie. Ils sont à utiliser comme traitement de fond et sont parfois utiles dans la dépression. Ils sont par ailleurs respectivement inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP450.

La Lamotrigine est recommandée dans la dépression et le traitement de fond des troubles bipolaires à polarité dépressive prédominante. Elle nécessite une titration lente à l'instauration.

L'Oxycarbamazepine est moins recommandée dans les trois situations, mais provoque moins d'effets indésirables que la Carbamazepine, mis à part une hyponatrémie fréquente.

### *III.3.2 Les antipsychotiques*

Les antipsychotiques de seconde génération ont aussi leur intérêt dans le traitement de la maladie (33). L'Aripiprazole, l'Olanzapine et la Risperidone ont l'Autorisation de Mis sur le Marché (AMM) pour le traitement des épisodes maniaques. Seule la Quetiapine a l'AMM pour l'épisode dépressif majeur dans le trouble bipolaire. Les autres ne sont pas recommandés dans le TB en France.

### *III.3.3 Les antidépresseurs*

La question de l'antidépresseur dans le traitement du TB est complexe, il n'y a donc pas de consensus à ce jour.

### *III.3.4 L'électroconvulsivothérapie (ECT)*

Ce traitement est grandement recommandé pour les épisodes maniaques, dépressifs sévères et/ou résistant. L'électroconvulsivothérapie est de choix pour les femmes enceintes. Les inconvénients sont dominés par la nécessité d'une anesthésie générale et l'induction de troubles de la mémoire antérograde (33).

## **IV Les articulations entre le trouble bipolaire et la consommation tabagique.**

### **IV.1 Exposition au tabagisme des patients atteints de trouble bipolaire**

#### *IV.1.1 La prévalence du tabagisme dans le trouble bipolaire*

Les personnes ayant un trouble psychiatrique sont particulièrement à même de consommer du tabac de manière régulière. Plusieurs recherches ont été réalisées afin de mesurer cette vulnérabilité, lesquelles nous allons analyser ici pour avoir un ordre d'idée sur l'importance de cette comorbidité sur les patients atteints de TB.

Une analyse des données chez 4411 citoyens américains non institutionnalisés au cours de la National Comorbidity Survey a permis de mettre en évidence l'importance du tabagisme dans les troubles psychiatriques (3). On constate alors que 41% des personnes ayant eu un diagnostic de pathologie mentale au cours du dernier mois étaient fumeurs et ils représentent 40.6% de tous les fumeurs confondus. Cette population vulnérable à la dépendance nicotinique fume près de la moitié des cigarettes des Etats Unis d'Amérique. Pour une personne ayant un antécédent de trouble mental,

l'OR de fumer au cours de sa vie est de 2.1 (95% CI = 1.9 – 2.4). Les auteurs mettent en lumière un parallèle entre la quantité de cigarettes fumées et la quantité d'épisodes psychiatriques au cours de la vie. De plus, la réussite de sevrage est plus basse pour la population ayant présenté un trouble psychiatrique au cours du dernier mois, de 30.5% face à 42.5%. Considérant les personnes ayant eu un diagnostic de TB au cours de leur vie, on retrouve une prévalence à 68.8% de fumeurs contre 22.5% pour la population sans atteinte psychiatrique.

Jackson et al. ont réalisé une méta-analyse pour tenter de montrer que le TB est associé à une plus grande prévalence de fumeurs que la population générale, mais aussi que cette prévalence est intermédiaire entre celles des populations atteintes de schizophrénie et de trouble dépressif. Ils ont regroupé 55 articles rédigés dans 16 pays traitants du tabagisme dans le TB. Ils observent alors un OR combiné de 3.5 (95% CI = 3.39 – 3.54) du tabagisme chez les patients atteint de TB, par rapport à la population générale. La prévalence de fumeurs chez les patients ayant une schizophrénie est de 55%. Elle est plus élevée comparativement aux patients ayant un TB dans la majorité des études. La différence entre le TB et le trouble dépressif retrouvait respectivement des proportions de 47% et 30% avec un OR d'être fumeur et atteint de TB de 2.05 (95% CI = 2.00 – 2.10) (51).

Kreinin et al. ont voulu évaluer la prévalence du tabagisme dans le TB et plus précisément s'il y avait des associations avec d'autres critères comme la sévérité de la maladie ou les variables démographiques, en fonction du niveau de tabagisme (absent, modéré et élevé). Ils ont ainsi réalisé une étude transversale rétrospective dans deux cliniques en Israël. Ils retrouvent une prévalence de 53.9% de tabagiques atteints de TB. Ils remarquent aussi que les patients qui déclarent leur maladie avant l'âge de 20 ans ont nettement plus de chance d'être fumeur. Il y a peu d'autres résultats significatifs probablement du fait de la petite taille de l'échantillon qui comportait 102 patients (52).

Une étude avec un important recrutement a été réalisée pour mesurer la prévalence du tabagisme dans le TB, et pour observer s'il y avait des rapprochements avec certains sous-types de TB ou des composantes socio-démographiques qui étaient interprétables (53). Cette étude transversale multicentrique regroupait 1904 patients qui débutaient un suivi dans le cadre du Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). La prévalence du tabagisme était de 31.2 %, plus faible que dans la majorité des études, ce que les auteurs expliquent par un biais de sélection. En effet, il y avait une majorité de femmes et de patients avec un niveau scolaire plus élevé, notamment en recherche de soins ambulatoires.

Diaz et al. ont réalisé une étude comparative pour montrer la prévalence du tabagisme dans le TB, et aussi la comparer aux autres troubles mentaux sévères (Schizophrénie et dépression majeure). Ils ont collecté les données de 424 patients du Kentucky dont 99 personnes atteints de TB, 258 patients atteints de schizophrénie et 67 de dépression majeure. Ils les ont comparé à un groupe contrôle de 402 volontaires recrutés à l'occasion. Ils retrouvent une prévalence de fumeurs quotidien de 66% pour les patients atteints de TB, qui comme la plupart des études, se situe dans une situation intermédiaire entre la schizophrénie et le trouble dépressif majeure. Les OR mesurés de la population

atteinte de TB montrent alors face au groupe contrôle 7.3 (95% CI = 4.3 – 12.4) pour les fumeurs quotidiens, 2.20 (95% CI = 2.4 – 6.7) pour tous ce qui ont déjà fumé au cours de leur vie (54).

Plus récemment, Dickerson et al. ont évalué la prévalence sur un groupe de 1938 individus. L'originalité de ce travail était de mesurer les variations de la prévalence du tabagisme sur une longue période, de 1999 jusqu'à 2016. En effet comme il a été vu plus haut, les Etats Unis ont fait des efforts importants de prévention sur le tabagisme au cours de cette période, il était donc intéressant d'observer et de comparer les effets de cette action sur les sujets atteints de troubles psychiatriques. En termes de prévalence, les résultats sont proches de ce que l'on a pu retrouver dans le reste de la littérature avec 62% se déclarant fumeurs dans la population atteinte de schizophrénie, 37% dans la population atteinte de TB, et 17% dans la population générale. De plus, lorsqu'ils ont calculé l'OR de l'effet du temps sur l'évolution de la consommation, ils remarquent une diminution significative pour le groupe sans pathologie psychiatrique alors qu'ils n'en ont pas observé sur les groupes avec schizophrénie et TB. Les actions de prévention nationale aux Etats-Unis n'ont pas été suffisantes pour diminuer la consommation de tabac chez les personnes atteintes de troubles psychiatriques (4).

McClave et al. ont repris les données du National Institut Health Science (NIHS) en 2007 pour étudier la prévalence et l'intensité du tabagisme chez les personnes rapportant un trouble psychiatrique chronique. Sur une population de 23 393 adultes, 387 rapportaient avoir un TB. Dans leurs mesures statistiques, les auteurs retrouvent que 46.4% de ces derniers fumaient régulièrement, dont 40.1% quotidiennement (55).

On remarque que les patients atteints de TB de l'humeur, particulièrement lorsque celui-ci se déclare au cours de l'adolescence, ont des troubles de l'usage de substance plus fréquents et commencent à fumer de manière précoce. En effet, des auteurs expliquent qu'à un âge moyen de 14 ans, les patients ont 31.4% de risque d'avoir un TUS comparé à 4% dans la population sans trouble de l'humeur. Ces résultats sont indépendants d'associations possibles avec d'autres troubles comorbides comme le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité ou bien le trouble des conduites (56).

Une analyse à partir de questionnaires proposés à des étudiants de Taiwan appuie aussi l'idée du lien important entre le tabagisme et le trouble de l'humeur bipolaire chez l'adolescent (57). Avoir des symptômes de TB augmenterait le risque de consommer du tabac avec un OR=1.59 (95% CI = 1.09 – 2.32). Le groupe ayant des symptômes bipolaires avait également une portion plus importante (12.3%) que le groupe contrôle (1.8%) de personnes avec une dépendance à la nicotine. Ici, ils distinguaient la dépendance à la nicotine de la consommation de tabac par un niveau plus élevé au score du questionnaire du test de Fagerström, modifié pour être adapté à leur population étudiée.

Tous ces travaux retrouvent des résultats variables des prévalences du tabagisme dans le TB de l'humeur. La fourchette de prévalence allant de 31.2% jusqu'à 68.8%. On a pu remarquer également que ces chiffres se situent généralement entre ceux de la schizophrénie, plus haut et ceux du trouble de l'humeur unipolaire, plus bas.

#### IV.1.2 Une consommation plus intensive

Après avoir constaté une prévalence majorée chez notre population étudiée, on peut se demander si elle n'a pas une propension à consommer le tabac de manière plus intensive également.

Dans leur méta-analyse, des auteurs ont pu observer qu'il y avait une différence dans la dépendance nicotinique des personnes atteintes de TB et dans la population générale. Quelques études mettent en évidence que les fumeurs atteints de TB sont plus dépendants en comparant des résultats mesurés avec le Test de Fagerström. De plus les patients atteints de TB seraient plus gros fumeurs avec 27% d'entre eux fumant plus de 30 cigarettes par jour contrairement à la population générale avec 9% (51).

L'analyse des données de la NIHS 2007 a également permis de préciser la quantité de cigarettes que fumaient les personnes rapportant avoir un TB de l'humeur (55). 15.1% se disaient gros fumeurs (plus de 24 cigarettes par jours), 48.1% de fumeurs moyens (15-24 cigarettes par jours) et 36.8% de fumeurs légers (moins de 15 cigarettes). Si l'on compare les chiffres à ceux des personnes sans trouble psychiatrique rapporté, il y a 56.9% de fumeurs légers, 32.8% de fumeurs moyens et 10.3% de gros fumeurs.

D'autres auteurs ont également observé une quantité plus importante de cigarettes fumées par les patients atteints de TB comparativement à la population générale (OR : 2.91 ; 95% CI = 1.65 – 5.26) (4).

#### IV.2 Les particularités des patients souffrant de bipolarité fumeurs

Plusieurs recherches ont permis de mettre en évidence quelques spécificités dans l'expression du TB de l'humeur lorsqu'il est associé au tabagisme. La sévérité du trouble, la présence de symptômes psychotiques et la présence de comorbidités psychiatriques seraient des facteurs prédictifs du tabagisme.

Waxmonsky et al. 2005 constatent que les patients étaient plus à même de fumer lorsqu'ils présentaient un épisode mixte à l'inclusion (OR : 2.40 ; 95% CI = 1.67 – 3.46), des cycles rapides (OR : 1.69 ; 95% CI = 1.35- 2.12), des antécédents de tentative de suicide (OR : 1.75 ; 95% CI = 1.44 – 2.14) ou de nombreuses décompensations maniaques (OR : 1.94 ; 95% CI = 1.28 – 2.94) ou dépressives (OR : 2.33 ; 95% CI = 1.48 – 3.67). Ils confirment également l'association du tabagisme avec la présence de symptômes psychotiques, ou avec des comorbidités tels que le trouble anxieux et le trouble déficitaire de l'attention (53).

Une étude épidémiologique a été réalisée au Brésil auprès de 336 patients du Brazilian Bipolar Research Network, avec une approche catégorielle de ces patients en fonction de leur statut de fumeur ou non-fumeur (58). Ils montrent que les patients fumeurs ont une plus longue durée de



maladie (ici des épisodes plus fréquents). Cette augmentation de la durée de la maladie pourrait être responsable d'une augmentation de l'impulsivité et des troubles cognitifs (59) ce qui pourrait renforcer les comportements addictifs. Ils trouvent également une association entre la sévérité des symptômes maniaques et la consommation de tabac, en parallèle à la présence de trouble de l'usage de substances ou d'alcool. Enfin ils constatent que les patients fumeurs ont une durée de maladie non traitée plus importante mais aussi des antécédents familiaux de trouble de l'humeur plus fréquents.

Pour évaluer le rapport du statut de fumeur avec la prévalence des troubles psychiatriques ainsi qu'avec la sévérité du trouble, une population de 2774 patients admis en hospitalisation à New York pour raisons psychiatriques a été étudiée (60). Une prévalence de fumeurs de 66% dans le segment de population avec un diagnostic de TB de l'humeur est constatée, portion importante lorsque l'on compare celle-ci aux travaux sus cités. Ce résultat peut être confronté au fait que la population recrutée est hospitalisée, ayant donc une maladie peu stabilisée. La susceptibilité de cette population à être fumeur serait alors en cause. On retrouve également une prévalence du tabagisme plus importante en cas de trouble sévère avec près de 73% de fumeurs contre 60% après deux analyses de régression logistique multivariable.

En restant dans le thème de la sévérité de la maladie, une étude rétrospective a été réalisée auprès de 399 patients avec TB pour évaluer les caractéristiques de la maladie en rapport avec les patients fumeurs. Ils retrouvent des corrélations significatives dans plusieurs domaines. Avoir fumé dans sa vie augmente significativement l'âge du premier épisode dépressif (15.7 ans / 18.2 ans) ou maniaque (19.7 ans / 22.4 ans) en comparant au groupe de patients qui n'ont jamais fumé. Pour les patients ayant été fumeurs au cours de leur vie, d'autres associations sont mis en évidences, tels qu'un fonctionnement cognitif diminué mesuré avec le Global Assessment of Functioning scores (GAF), une sévérité des symptômes plus importante mesurée avec le Clinical Global Impressions-Bipolar Disorder (CGI-BD) et une fréquence augmentée des antécédents de tentative de suicide, de trouble de l'usage de substance ou de trouble anxieux. Cette recherche a de plus suggéré que le tabagisme était associé de manière indépendante au comportement suicidaire dans le trouble bipolaire (61). On peut le mettre en parallèle avec le tabagisme qui est associé à un risque augmenté de suicide dans la population générale (62).

Une étude épidémiologique rétrospective supplémentaire a été effectuée auprès de 446 adolescents âgés de 7 à 17 ans avec un diagnostic de TB afin de rechercher d'éventuelles relations avec le tabagisme. Il en ressort après analyse des données que 25% des jeunes avec TB avaient fumé des cigarettes, dont la moitié fumaient quotidiennement et un quart de manière importante (plus de 10 cigarettes par jours). Les conclusions des résultats sont similaires à celles des adultes, le tabagisme étant associé de manière indépendante aux tentatives de suicides et aux TUS. Par ailleurs, les gros fumeurs avaient plus de risques d'avoir des épisodes dépressifs sévères, un TUS ou de faire des tentatives de suicide (63).

Ducasse et al. ont investigué l'association du comportement suicidaire avec le tabagisme en étudiant 453 patients au sein de la cohorte de patients recrutés dans les centres experts bipolaires de la

fondation française FondaMental, cohorte connue sous l'acronyme FACE-BD (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder), pour analyser l'association du risque de suicide avec la dépendance au tabac. Bien que les résultats ne soient pas significatifs pour montrer une association existante entre le statut de fumeur et les antécédents de tentative de suicide, ils constatent que c'est toutefois le cas pour les patients avec une dépendance sévère au tabac (64).

Pour évaluer si le tabagisme avait une influence sur l'efficacité des traitements dans la manie, Berk et al. ont réalisé une étude rétrospective à partir des données de trois essais thérapeutiques randomisés en double aveugle. Ces essais comparaient l'efficacité de différents traitements à visée anti-maniaque. Ainsi en analysant ces données, ils constatent que les patients fumeurs actifs avaient une moins bonne réponse aux traitements, avec des différences significatives après mesures par le CGI-BP mania severity scale ou la Young Mania Rating Scale. Les auteurs suggèrent comme explication que les patients fumeurs présentent un TB plus sévère, par conséquent les traitements sont moins efficaces. Ils proposent également une autre explication, selon laquelle les cigarettes interagiraient avec les traitements utilisés dans la manie en réduisant leur efficacité (65).

Il a été constaté à plusieurs reprises une prévalence augmentée des symptômes psychotiques au cours d'épisodes de manie ou dépression dans le TB lorsque les patients étaient tabagiques. Tout d'abord, la prévalence de tabagisme supérieure dans la population atteinte de schizophrénie comparée à celle atteinte de TB (3) pourrait suggérer que les patients bipolaires exprimant des symptômes psychotiques seraient plus à même de fumer. Une étude épidémiologique réalisée en Irlande collectant les données de 92 patients avec TB a détecté une association significative entre la présence d'antécédents de symptômes psychotiques et la consommation de tabac modérée et/ou importante (66). Une autre étude évaluant la présence de symptômes psychotiques avec six items de la Positive And Negative Syndromes Scale (PANSS) chez des patients bipolaires n'a par ailleurs pas retrouvé d'association significative avec le statut de fumeur (67).

Des travaux de recherche mesurant les prévalences d'usages de substances comme comorbidités retrouvent une prévalence de tabagisme dans le TB avec caractère psychotique de 71%, ce qui est bien supérieur aux prévalences habituelles observées dans le TB en général (68).

Enfin une étude épidémiologique plus récente avec un recrutement bien plus large de sujets a pu mettre en lumière l'association entre l'expression de symptômes psychotiques et la dépendance au tabac. La dépendance au tabac étant considérée ici par le fait d'avoir des difficultés à arrêter de consommer et de fumer directement au réveil. Ils constatent dans un premier temps qu'au sein des personnes fumeuses, les patients atteints de TB ont plus de risques d'être dépendants à la nicotine avec un OR à 2.5 ( $P < .0001$ ). De plus l'objectif principal a été rempli en concluant que les patients bipolaires avec antécédent de symptômes psychotiques avaient plus de risque d'être dépendants au tabac que sans ces antécédents, les patients ayant un trouble schizo-affectif avaient d'autant plus un risque élevé, comparés aux patients avec TB (69).

### IV.3 Explications de la prévalence accrue du tabagisme avec le trouble bipolaire.

Les troubles de l'usage de substances et les troubles psychiatriques sont souvent comorbides. Comme nous l'avons vu, cette association se retrouve particulièrement avec le tabagisme et le TB de l'humeur. Il y aurait-il des éléments permettant d'expliquer ce lien étroit ? Alors qu'on traite ici d'atteintes dépendantes de multiples facteurs inclus dans l'héritabilité et l'environnement, il semble complexe de trouver une réponse simple. Aujourd'hui, seules quelques ébauches de réponses ou d'orientations de recherche sont possibles avec les données dont nous disposons.

#### *IV.3.1 Le tabac comme auto-médication*

On pourrait expliquer l'augmentation du risque de tabagisme dans cette population par la recherche d'automédication, particulièrement au cours des dépressions.

D'une part ce risque augmenté pourrait être lié aux épisodes dépressifs, la prévalence élevée de tabagisme dans le trouble de l'humeur unipolaire encourage cette théorie (3). Des résultats chez des adolescents suggèrent que la présence de variations d'humeur négatives importantes augmenterait le risque de consommer du tabac chez un jeune, qui par la suite maintiendrait une consommation quotidienne de tabac (70). Le nombre d'épisodes dépressifs par le passé est également un facteur de risque d'être fumeur (71).

L'effet inhibiteur de la monoamine oxydase de la fumée de cigarette (72) et la capacité de la nicotine à stimuler la sécrétion de neurotransmetteurs seraient des effets recherchés par les fumeurs au cours d'épisodes dépressifs. La nicotine active puis désensibilise au long cours les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR). Dans un premier temps cela aurait un effet dépressogène dû à l'activation de ces récepteurs, mais paradoxalement la désensibilisation induirait un effet antidépresseur lorsque la nicotine est prise de manière chronique. Le sevrage de la nicotine précipiterait des symptômes de dépression (73). Cela induirait un évitement de l'arrêt du tabac chez une personne dépressive. Les agonistes de la nAChR seraient même potentiellement à l'origine de nouveaux traitements pour les troubles de l'humeur, plus particulièrement chez les personnes âgées (74).

D'autre part, le TB peut être responsable d'un déclin cognitif plus particulièrement au niveau des apprentissages et de la mémorisation (75). La nicotine comme agoniste des nAChR améliore l'attention et la mémoire selon une méta-analyse d'études sur des fumeurs et non-fumeurs (76). Ainsi les patients ayant une atteinte cognitive pourraient être en recherche de nicotine en consommant du tabac pour lutter contre ces effets. Cet élément a pu être montré au cours d'épisodes dépressifs chez des patients atteints de TB (77) mais n'a pas été forcément reproductible (78). Néanmoins, il y a des preuves préliminaires pour dire que le tabagisme améliore de manière subjective les fonctions cognitives de patients bipolaires en phase euthymique en mesurant ces dernières via le « Cognitive Functioning Questionnaire » (79).

Enfin, une autre hypothèse serait que certains traitements utilisés dans le TB favoriseraient l'augmentation de consommation de nicotine (80). En augmentant le métabolisme hépatique de la nicotine via le CYP2A6 par l'utilisation d'un antiépileptique à visée thymorégulatrice comme la Carbamazépine, les patients ont un risque plus important de fumer des cigarettes.

#### *IV.3.2 Facteurs génétiques*

Il pourrait y avoir des facteurs de risques en commun entre le TB de l'humeur et la dépendance au tabac. Les facteurs génétiques ont commencé à être étudiés, bien que les résultats restent encore pauvres aujourd'hui. En ayant des informations sur les gènes en jeu, on pourrait avoir ainsi une meilleure idée des protéines impliquées dans les deux troubles.

L'apparition d'un TB dépend en grande partie d'une prédisposition génétique comme la plupart des troubles psychiatriques, avec une héritabilité présumée qui se trouve entre 60 et 85% (81). Pour ce qui est de la dépendance à la nicotine, certaines études de jumeaux retrouvent une héritabilité de 70% (82). Compte tenu de la comorbidité fréquemment retrouvée avec ces deux troubles, il y a de fortes chances que des composantes génétiques les relient.

En estimant après méta-analyse à 2.4 le risque relatif de trouble de l'usage du tabac (TUT) dans la population atteinte de TB, puis en analysant les bases de données de génétique humaine, on a remarqué que trois gènes candidats étaient associés communément au TUT et au TB (COMT, SLC6A3 et SLC6A4) (83). Catechol-O-méthyltransferase (COMT) est un transporteur de dopamine et SLC6A3 a un rôle dans le codage du transporteur de sérotonine (5-HTT). On a retrouvé également un pool de 69 gènes impliqués dans la neurotransmission qui montrent une surreprésentation de gènes associés au TB ou au TUT. De plus ces derniers gènes ont une différence d'expression lorsqu'il y a une exposition à la fumée de cigarette. D'autres recherches confirment que le polymorphisme du gène SLC6A3 est lié aux troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur ou à la dépendance à la nicotine (84). Une étude plus récente encourage l'idée que des gènes responsables du codage du métabolisme de la sérotonine influencent la survenue de TB et/ou de trouble d'usage du tabac. Le polymorphisme génétique de STin2 VTNR impliqué dans le métabolisme de la sérotonine pourrait avoir un lien avec la comorbidité entre trouble de l'humeur et TUT (85).

Par ailleurs on a pu constater qu'un certain polymorphisme génétique lié au 5-HTT n'était pas un bon facteur de réponse au traitement substitutif par des patches de nicotine (86).

Ainsi les transporteurs de la sérotonine ont un rôle majeur dans le développement de troubles comme le TB ou le TUT, comme peut le suggérer l'efficacité des traitements ciblant le métabolisme de cette molécule sur les troubles de l'humeur et sur l'aide au sevrage tabagique.

La composante immunitaire pourrait être une future direction de recherche. En effet une molécule impliquée dans l'immunité innée, le Toll-Like Receptor 4, a son polymorphisme génique qui pourrait être un facteur prédisposant à l'association du TUT et du TB (87).

Des recherches ont été réalisées autour du polymorphisme du BDNF. Ce gène est principalement exprimé dans des régions cérébrales clés telles que l'hippocampe, l'amygdale, le cortex pré-frontal et l'hypothalamus, qui sont en relation avec les troubles psychiatriques (88). Plusieurs études sur ce

sujet ne retrouvent pas de résultats probants pour expliquer un possible lien entre le TB et le TUT bien que beaucoup d'arguments encouragent à le penser. En effet des différences d'expression du BDNF pourraient influencer l'initiation au tabagisme ou le risque de passage à l'acte suicidaire (89). L'hyperméthylation de promoteurs du BDNF a été trouvée chez des patients atteints de TB type II ou TB traité avec thymorégulateur et antidépresseurs (89). Enfin, une recherche génétique montre une association d'une fréquence augmentée de l'allèle rs4923463 GG et du tabagisme dans le TB (90).

#### *IV.3.3 Le trait de caractère impulsif en commun*

Le comportement impulsif comme facteur de risque de consommation de tabac est une autre hypothèse avancée dans le cadre du TB. En effet l'impulsivité est un trait fréquemment retrouvé dans les deux troubles.

En abordant le tabagisme seul, les données de la littérature suggèrent que les fumeurs sont plus impulsifs que les non-fumeurs, que la consommation chronique de tabac est associée à un niveau plus important d'impulsivité mais aussi que la nicotine provoque une neuro-adaptation qui augmente l'impulsivité chez les fumeurs (91). D'autres auteurs ont pu montrer que certains traits caractéristiques de la personnalité impulsive comme la recherche de nouveauté ou l'incapacité à différer ont une influence dans la sensibilisation et le renforcement du système de récompense de la nicotine (92).

Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que le trait impulsif est relativement présent dans le TB. Une étude préliminaire avait permis d'avancer l'idée que l'impulsivité est présente dans la population de TB notamment en périodes inter-critiques (93). Elle est principalement décrite au cours des épisodes de la maladie comme la manie ou la dépression (94–96). Ce trait d'impulsivité est associé à une déclaration de maladie précoce, des épisodes plus fréquents et des antécédents de suicide (94). On retrouve également ce trait d'impulsivité avec une présence importante chez les patients atteints de TB avec une durée de maladie augmentée (59). Ce trait est évidemment plus fréquent lorsqu'il y a une comorbidité de trouble de l'usage de substance, y compris au cours des inter-épisodes (97).

Enfin Heffner et al. ont pu mettre en évidence que l'impulsivité dans le TB a un rôle au cours de l'initiation du tabagisme et ce indépendamment du fait qu'il puisse y avoir une comorbidité de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (98). Les résultats n'étaient pas suffisants pour dire que l'impulsivité était augmentée pour la population de « current smokers » car ils se confondaient avec ceux de la population de « ever smokers ».

On note également une corrélation entre l'agitation psycho-motrice et l'association du TB avec les TUS, incluant le TUT. Les sujets exprimant une agitation psycho-motrice au cours d'une demande de soins, alors atteints de TB, étaient plus à même d'avoir une dépendance à une substance telle que le tabac (99).

#### *IV.3.4 Une plus grande difficulté à arrêter de fumer*

Au cours des recherches sur la prévalence du tabagisme dans la population atteinte de TB, les auteurs ont fréquemment pu rencontrer une valeur intéressante à remarquer. Cette population a un

taux de réussite d'arrêt du tabagisme bien inférieure à la normale. Seulement 17 % des patients avec un diagnostic de TB ont réussi à arrêter de fumer au cours de leur vie, ils ont le plus bas score de réussite comparé aux autres populations atteintes de troubles psychiatriques (3). D'autres auteurs peuvent mettre en avant le fait qu'il y a autant de tentatives d'arrêt mais que celles-ci ne sont pas aussi fructueuses pour les patients avec TB (55). On peut retrouver un OR bas de 0.15 (95% CI = 0.06 – 0.36) pour les réussites de l'arrêt dans d'autres observations (54).

#### IV.4 Conséquences sur la mortalité et la morbidité

Les individus touchés par des troubles psychiatriques ont une mortalité et morbidité bien supérieures à la population générale. Leur espérance de vie est diminuée de près de 10 ans (100). Une des principales causes de décès étant la maladie cardiovasculaire. De plus ces individus sont particulièrement touchés par le tabagisme, qui est la première cause de mortalité et morbidité évitable dans le monde. En plus d'être un facteur de morbi-mortalité, il s'ajoute à d'autres comorbidités présentes et démultiplie ainsi les effets néfastes sur la santé déjà présents chez ces individus.

##### *IV.4.1 La mortalité dans le trouble bipolaire*

Les personnes avec un trouble bipolaire décèdent de manière précoce comparativement à la population générale. Les principales causes de décès sont donc les maladies cardiovasculaires et le suicide.

Une revue de la littérature scientifique ayant pour objectif d'observer l'excès de mortalité due à des causes médicales chez les patients avec un trouble du spectre bipolaire signale une mortalité due aux causes naturelles augmentée de 35 à 100% par rapport à celle de la population sans trouble. La maladie cardiovasculaire semble être responsable de la majorité des décès avec un risque de mortalité 1.35 à 2.5 fois supérieure. L'excès de mortalité est dû à des causes cardiovasculaires, endocrines et respiratoires (101).

Des travaux de recherche ont été mis en œuvre sur une large population ayant vécu en Suède pendant au moins 2 ans (6 587 036 personnes) pour évaluer l'impact sur la morbidité et la mortalité du trouble bipolaire. Ils constatent que les femmes avec TB meurent 9 ans plus tôt que les autres. La mortalité toute cause confondue est 2.34 fois plus élevée (95% CI = 2.16 - 2.53), les risques de décès les plus élevés étant dûs aux cardiopathies ischémiques, BPCO, le diabète, la grippe et la pneumonie avec des Hazard Ratios (HR) allant de 2.6 à 4.4. Les HR après ajustement avec l'âge et les variables socio-démographiques sont moins élevées pour les décès par cancers avec 1.35 pour les femmes (95% CI = 1.12 – 1.63). On remarque sans surprise un risque beaucoup plus élevé pour le décès par suicide, de 8 fois plus pour les hommes et 10 fois plus pour les femmes (102).

A partir d'une revue de la littérature traitant de la mortalité liée à des causes cardiovasculaires dans le TB, Weiner et al. constatent un risque bien plus important de décès par maladie cardiovasculaire proche de 2 fois de celui de la population générale (103).

Des auteurs se sont intéressés à la mortalité due au suicide dans les troubles psychiatriques en effectuant une méta-analyse. Les études traitant du suicide dans le trouble bipolaire ont des résultats variables selon la taille des groupes recrutés, le risque étant de 3 à 100 fois supérieur aux personnes sans trouble. La moyenne de ce HR est de 12, de 14 pour l'étude ayant la plus large population (36).

#### *IV.4.2 Les comorbidités somatiques du trouble bipolaire communes à celles du tabac.*

Le TB semble être une vulnérabilité supplémentaire face à plusieurs comorbidités. En effet la population étudiée a une dégradation de la santé précoce avec un grand nombre de comorbidités tels que le diabète, les maladies cardiovasculaires, la BPCO ou même l'hypothyroïdie et l'anémie (46,102,104,105).

Une comparaison sur une cohorte de 227 691 vétérans montre que les comorbidités les plus fréquentes sont l'hypertension (35%), les affections endocrines (hyperlipidémie, 23% ; diabète, 17%) et le trouble de l'usage de l'alcool (25%). Un tiers des patients en ont trois ou plus (106).

Les principales comorbidités observées du trouble bipolaire sont les maladies cardiovasculaires, les troubles métaboliques et l'hypertension artérielle sans parler des troubles de l'usage de substance. Ces affections multiplient leur impact lorsqu'elles sont associées au tabagisme.

Une étude rétrospective a mis en évidence le sur-risque de pathologies cardiovasculaires dans la population de patients bipolaires. L'OR de la prévalence de maladies cardiovasculaires est de 4.95 (95% CI = 4.27 – 5.75) et de 2.38 (95% CI = 2.16 – 2.62) pour l'hypertension artérielle, en précisant que les variables comme le tabagisme ou l'obésité n'altéraient pas les résultats. L'apparition de ces troubles se faisait en moyenne 13 à 14 ans plus tôt que dans la population générale (107).

Les facteurs de risques cardiovasculaires prennent donc une place importante. En mesurant ceux-ci dans une population de patients bipolaires au Brésil, on observe 13% de diabète, 38% d'hypertension artérielle, 28 % d'hyperlipidémie, 27% de tabagisme, 59% d'obésité et 65% d'inactivité physique (108). Les HR calculés de 524,952 personnes au Royaume-Uni après ajustement avec l'âge, le genre, l'origine ethnique, l'utilisation d'un antidépresseur, l'utilisation d'un traitement antipsychotique ou l'absence de traitement, sont tous significativement supérieurs à 1, excepté pour l'hypertension artérielle (109). Les auteurs des deux articles relativisent une partie de ces résultats élevés par l'influence des traitements comme les thymo-régulateurs ou les antipsychotiques sur le métabolisme.

L'augmentation de la prévalence de syndrome métabolique dans le trouble bipolaire a été étudiée. On a étudié la prévalence de ce syndrome aux Pays-Bas auprès de 2431 sujets pour comparer celle-ci entre différents groupes : TB, trouble dépressif majeur et sain. Les auteurs ont retrouvé respectivement ces pourcentages : 28.4%, 20.2% et 16.5% ( $p < 0.001$ ) (110). Des travaux indiens observaient une prévalence du syndrome métabolique dans le trouble bipolaire de 53.7 % avec une augmentation du tour de taille présente à 74.6% (111). D'autres recherches suggèrent que le

syndrome métabolique augmente en termes de prévalence avec le temps dans le TB. Après 5 ans de suivi, elle est passée de 54.2% à 66.1% sur une population de 59 patients avec TB (112).

Cependant une étude transversale réalisée en Pennsylvanie ne met pas en évidence d'association significative. Dans ces travaux, les patients atteints de trouble bipolaire ont une prévalence de syndrome métabolique autant élevée que la population générale. Par ailleurs ils remarquent que les personnes ayant une obésité ou un syndrome métabolique avaient plus de probabilité d'avoir des antécédents de tentative de suicide (113).

Peu d'études ont évalué l'association du cancer avec le TB. Les résultats sont également controversés pour affirmer que les patients atteints de trouble bipolaire ont plus de risque de développer un cancer que la population générale.

Une étude a examiné le risque de cancer dans un groupe de 2121 patients avec un TB en Israël. Elle montre un ratio d'incidence standard (SIR) de cancer augmenté de manière significative comparé à la population générale avec 1.59 (95% CI = 1.01 – 2.17) pour les hommes et 1.75 (95% CI = 1.31 – 2.18) pour les femmes. Cette augmentation pourrait être liée à un taux plus élevé d'obésité ou de tabagisme dans la population étudiée. Cependant il y a un biais de sélection important car la population étudiée n'était pas recrutée de la même manière que la population générale avec laquelle on a comparé les résultats pour établir les ratios (114).

D'autres auteurs ont évalué l'association avec le cancer en analysant la National Health Insurance Research Database à Taiwan. Avec une population de 20 567 patients ayant un diagnostic de TB, ils constatent des SIR de 1.29 (95% CI = 1.11 – 1.51) avec un excès de risque pour les hommes de 1.42 (95% CI = 1.14 - 1.77) et non significatif pour les femmes (115).

Plus récemment, une recherche de l'association a été effectuée auprès de données de la Leumit Health Services en Israël et n'a pas réussi à mettre en évidence de manière significative une augmentation du risque de cancer chez les personnes atteintes de TB (116). Ils expliquent la différence avec l'étude de BarChana et al. par le fait que les patients étaient recrutés seulement lorsqu'ils étaient hospitalisés et donc avec une sévérité de maladie plus importante, associée avec de l'obésité, du tabagisme ou un trouble de l'usage de l'alcool.

La BPCO fait aussi partie des comorbidités plus fréquemment présentes dans le TB. Une revue de la littérature systématisée évalue l'association de la BPCO avec un trouble psychiatrique majeur. A la suite d'une méta-analyse des données, les auteurs observent un OR de la BPCO dans le trouble bipolaire de 1.55 (95% CI = 1.45 – 1.66) (117). L'explication la plus simple est que les patients atteints de troubles psychiatriques majeurs ont plus de risque d'être fumeurs, mais les auteurs suggèrent d'autres hypothèses tels qu'une mauvaise qualité de l'air respirée dans les villes et le tabagisme passif subis dans les structures de santé mentale où le tabagisme est important.

Les patients atteints de TB présentent plus de signes somatiques fonctionnels. Une étude canadienne suggère que les sujets ayant déjà exprimé un épisode maniaque ont également plus d'atteintes fonctionnelles tels que des migraines, de l'asthme ou des ulcères gastriques (118). 64% des sujets ayant eu un épisode maniaque rapportaient au moins une affection médicale fonctionnelle



comorbide chronique, contre 49% des autres. Cependant, ces résultats sont à modérer car il y a plusieurs biais comme le biais cognitif lié au report des affections par les sujets eux-mêmes.

De manière plus générale, on constate que lorsque la durée de la maladie augmente, indépendamment de l'âge, il y a une augmentation de l'apparition des comorbidités sus-citées. Le Cumulative Illness Rating Score (CIRS) était significativement plus important dans la population avec une durée de maladie supérieure à 21 ans que dans les populations présentant une durée de maladie de 0 à 9 ans et 10 à 20 ans (59).

#### *IV.4.3 Les conséquences du tabac*

Les patients atteints de trouble bipolaire ont ainsi une mortalité augmentée et des comorbidités qui s'ajoutent de manière fréquente à leur pathologie. Cette vulnérabilité peut s'expliquer par une moins bonne qualité de vie et hygiène de vie, des soins médicaux moins bien suivis ou peut être aussi une prédisposition génétique. Néanmoins, la plupart des comorbidités et l'excès de mortalité sont souvent liées au tabagisme. Ce dernier est la principale cause évitable. Quelques études ont été réalisées pour montrer l'importance de la mortalité, mais celles qui abordent les conséquences du tabac en termes de morbidité restent pauvres.

Une analyse rétrospective des données de l'Office of Statewide Health Planning and Development en Californie avait pour but d'estimer la mortalité liée au tabac chez des patients avec un trouble psychiatrique et hospitalisés sur une période de 16 ans. La cohorte du TB constituait 800 000 sujets. Ainsi on constate un ratio de mortalité standard (SMR) de 1.57 (95% CI = 1.53 – 1.62) pour cette cohorte. Plus précisément, le décès par cancer néoplasique lié au tabac avait un SMR de 0.9 (95% CI = 0.8 – 0.9), le décès par maladie cardiovasculaire liée au tabac avait un SMR de 1.56 (95% CI = 1.50 – 1.62) et le décès par maladie respiratoire lié au tabac avait un SMR de 2.4 (95% CI = 2.2 – 2.5) (119).

Une autre étude a évalué la mortalité liée aux causes naturelles dans les troubles psychiatriques majeurs. 1287 patients étaient inclus dont 498 avec un TB, et suivis de février 1999 à décembre 2015. Ils observent un SMR par rapport à la population générale de 2.57. (95% CI 1.24–4.75). La prévalence du tabagisme dans cette étude pour le TB est de 37%. Ils constatent également que les risques de décès liés au tabac, à une atteinte respiratoire ou cardiaque se surajoutent. Alors qu'un sujet non-fumeur atteint de maladie cardio-vasculaire a un risque de mortalité multiplié par 3, il se retrouve multiplié par plus de 6 lorsque celui-ci fume (5).

On peut émettre l'hypothèse que le tabac pourrait avoir une influence sur la sévérité de la maladie du TB. Comme il a été vu précédemment, le tabagisme est très fréquemment associé à des éléments de sévérité comme un âge de début de maladie précoce, des symptômes psychotiques associés, des phases maniaques régulières ou des antécédents de tentative de suicide. Par exemple Dodd et al. suggèrent avec leurs résultats que de fumer était associé à une maladie moins stable et des durées d'hospitalisation plus longues (120). On remarque également que les patients atteints de TB fumeurs ont une moins bonne qualité de vie que les non-fumeurs (121).

On peut alors se demander la part d'imputabilité du tabac dans ces conditions ou si au contraire il existerait une prédisposition génétique commune à consommer du tabac et à exprimer de manière sévère la pathologie.

Le tabagisme pourrait avoir une influence sur la progression de la pathologie du TB et ses conséquences. Slyepchenko et al. ont tenté d'y voir plus clair en réalisant une revue de la littérature. Après avoir fait le point sur les connaissances sur les relations possibles au niveau neurobiologique du tabagisme et du TB, ils essaient d'émettre des hypothèses. Ils constatent que de nombreuses voies sont responsables de la neuro-progression du trouble bipolaire tels que l'inflammation, les facteurs épigénétiques, l'activation microgliale ou le stress oxydatif. Le tabac pourrait avoir une influence négative sur plusieurs étapes de ces voies et ainsi accélérer la dégradation neuronale (89).

## V Comment prendre en charge le tabagisme chez les patients souffrants de trouble bipolaire ?

### V.1 État des lieux de l'arrêt du tabac chez les patients avec un trouble bipolaire

Les patients atteints de troubles psychiatriques majeurs tels que le TB sont particulièrement vulnérables au tabagisme. Ils ont 2 à 3 fois plus de risque d'être fumeurs et ont un taux de réussite d'arrêt 60% inférieur aux patients sans atteintes psychiatriques (3). Il en découle des conséquences importantes sur leur santé, avec entre autres la maladie cardiovasculaire comme première cause de mortalité. Les patients soignés en structures de santé mentale ont une diminution de l'espérance de vie allant jusqu'à 30 ans (122). On peut alors se demander comment cette population est prise en charge actuellement par les institutions. Cela semble insuffisant malgré la portée du problème. En effet la prévalence du tabagisme dans les troubles psychiatriques majeurs ne diminue pas contrairement à celle de la population générale (4).

Il pourrait y avoir un découragement de la part des équipes soignantes pour promouvoir l'arrêt du tabagisme chez les patients bipolaires. On peut parfois penser qu'une hospitalisation au moment d'un épisode aigu n'est pas le meilleur moment pour arrêter de fumer par exemple. En effet quelques études mettent en évidence des difficultés accrues au cours d'épisodes dépressifs pour arrêter de fumer. Il n'y a pas de travaux évaluant l'arrêt au cours d'épisodes maniaques.

Des recherches montrent qu'un score supérieur à 10 au Beck Depression Inventory (BDI), qui révèle un niveau léger de dépression, prédit de plus grandes difficultés à arrêter (123).

Une étude observationnelle plus récente a évalué, auprès de 3380 patients suivis à l'hôpital générale universitaire de Prague, le taux de réussite d'abstinence à un an de l'arrêt du tabac en fonction de la négativité de l'humeur. Le taux de réussite était significativement inférieur lorsque le BDI était supérieur à 13 à l'inclusion. Par ailleurs, ils ont pu remarquer que les personnes ayant eu une abstinence prolongée après cette année avaient une amélioration de leur symptomatologie dépressive et ceci pour tous les niveaux de dépressions confondus au départ (124).

L'arrêt de la cigarette comme inducteur de variabilité de l'humeur est une idée controversée. Dans une étude chez des adolescents et adultes fumeurs, la stabilité de l'humeur n'a pas été modifiée pour les patients ayant arrêté face à ceux qui ont continué à fumer. Il y avait 161 participants avec

un TB de type I suivis pendant 8 ans après une hospitalisation pour épisode mixte ou maniaque. L'évolution du trouble n'a pas varié en fonction du statut de fumeur (125).

Un essai clinique comparant l'efficacité d'un suivi téléphonique intensif après une hospitalisation à des conseils et consultations téléphoniques proposées à la demande chez de personnes atteintes de troubles psychiatriques majeurs dans le traitement du sevrage tabagique, a pu observer des données intéressantes à l'occasion. En premier lieu, approximativement 10% étaient abstinents à deux mois du début de l'intervention, et 76% fumaient dès le premier jour de sortie de l'hôpital. Il y avait une augmentation de l'abstinence à 6 mois qui atteignait 17% des patients suivis. L'abstinence à 6 mois était inférieure pour celle des patients sans trouble psychiatrique majeur. De plus, les patients qui avaient prévu de continuer l'arrêt à la sortie d'hospitalisation augmentaient significativement l'OR d'utilisation de traitements médicamenteux d'aide au sevrage (OR : 2.90 95% CI = 1.27 – 6.66) (126). La proposition de traitement substitutif à la suite de l'hospitalisation pouvait encourager les patients à initier et poursuivre une abstinence. Par ailleurs, cette étude ne retrouvait pas de différences d'efficacité significative dans les deux traitements.

D'autre part, on pourrait penser que les patients atteints de trouble bipolaire sont peu enclins à vouloir arrêter de fumer, mais cela est finalement peu vérifiable dans la littérature.

Une étude multicentrique espagnole met également en évidence que les patients atteints de TB ont souvent le désir d'arrêter. Dans leur échantillon de population, 75.2% considéraient l'idée de pouvoir arrêter de fumer (127).

Une autre évaluation effectuée auprès de vétérans atteints de troubles psychiatriques majeurs met en évidence que ces patients sont intéressés par les services d'accompagnements proposés pour aider à l'arrêt du tabac (128).

Une analyse de données collectées sur internet auprès de 685 individus avec TB qui avaient fumé plus de 100 cigarettes dans leur vie a été réalisée pour évaluer la prévalence du tabagisme, les tentatives de sevrage, et les attitudes et intentions à propos du tabac. 87% étaient fumeurs quotidiens au moment du recueil, dont 74 % exprimaient le désir d'arrêter. Seulement 33% reportaient avoir reçu des conseils pour arrêter de fumer par des professionnels de la santé mentale. 48 % pensent fumer pour soigner le trouble psychique, 96% considéraient qu'il fallait être en bonne santé psychique pour pouvoir arrêter. De plus les anciens fumeurs déclaraient avoir une amélioration de leurs troubles plus importante que les patients fumeurs (129).

Il y a peut-être un manque d'informations et d'encouragements données aux patients de la part des professionnels de santé mentale, ce qui serait problématique en tenant compte que ce sont les intervenants de santé les plus présents dans le quotidien des patients atteints de troubles psychiatriques majeurs.

Une méta-analyse a observé qu'on ne donnait pas plus de conseils pour arrêter de fumer aux patients atteints de troubles psychiatriques que la population générale bien qu'ils soient plus vulnérables (130).

Les personnes atteintes de TB restent peu informées des conséquences du tabagisme sur leur santé, cela pouvant influencer leur décision d'arrêter de fumer ou à reprendre après abstinence. Une évaluation de ces connaissances a été effectuée auprès de 50 patients atteints de TB type I et d'une dépendance à la nicotine. Un questionnaire semi-structuré leur était réalisé alors en période

euthymique, ils abordaient 5 thèmes. Les risques sur la santé perçue, la connaissance des avertissements sur la santé des emballages de cigarettes, les intentions d'arrêt, l'efficacité personnelle et enfin la relation avec le trouble de l'humeur. Finalement, les auteurs retrouvent que ces patients avaient une connaissance inadéquate, une perception basse et une banalisation des risques induits pour la santé. Ils pouvaient également rapporter une grande difficulté à arrêter liée aux troubles de l'humeur ou à une impression de ne pas être prêt (131).

Heffner et al. ont par la suite voulu savoir quelles étaient les difficultés et les aides rencontrées par les patients bipolaires qui avaient arrêté de fumer depuis 10 semaines à l'aide d'une thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) adjointe d'un traitement de substitution nicotinique. 10 patients ont pu répondre au questionnaire. Les difficultés le plus souvent rencontrées étaient l'obstacle social, le manque d'informations, les croyances inadaptées, l'ambivalence, les bénéfices de la cigarette et les effets secondaires des traitements substitutifs. Par ailleurs les facteurs facilitants rapportés étaient les traitements proposés, les comportements de coping, les raisons d'arrêter, la modification des perceptions et le bénéfice social (132).

## V.2 Approche pharmacologique

Les médicaments de choix pour le sevrage tabagique sont les traitements nicotiques de substitutions (TNS) transdermiques et l'agoniste partielle nicotinique (Varenicline / Champix®). Des études suggèrent que ces traitements restent efficaces pour les personnes atteintes de troubles psychiatriques sévères et qu'ils ne déstabilisent pas l'état psychique de ces derniers (133,134). La littérature est riche pour évaluer ces traitements dans les troubles psychiatriques majeurs en général, mais se retrouve moins fournie pour les sujets atteints de TB.

On évitera le traitement par Bupropion car c'est un antidépresseur avec un risque de virage maniaque chez les personnes atteintes de TB. Bien qu'il soit comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) à plus faible risque de virage maniaque que les autres antidépresseurs (135), il reste autant voire moins efficace que les autres traitements disponibles pour le sevrage en tabac.

EAGLES pour Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study était un essai multicentrique, multinational, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Il y avait 4028 sujets sains et 4116 patients atteints de troubles psychiatriques inclus. Les sujets étaient randomisés pour recevoir 4 différents traitements (Bupropion, Varenicline, patch de nicotine et placebo). Les résultats montrent que qu'il n'y a pas de différence significative dans la survenue d'évènements neuropsychiatriques indésirables dans les groupes avec et sans trouble psychiatrique selon les différentes interventions. Par rapport à l'efficacité, la Varenicline est la molécule avec les meilleurs résultats dans les abstinences à 12 semaines ou à 24 semaines (21).

Heffner et al. ont ensuite récupéré les données de cette dernière étude pour évaluer l'impact de ces traitements dans le cadre du trouble bipolaire. Le groupe de patients atteints de TB est alors de 285 sujets. Ils remarquent que les patients avec TB traités par Varenicline avaient plus de risque que la population contrôle de développer des évènements indésirables neuropsychiatriques et moins à

même de poursuivre leur abstinence. Cependant le risque de survenue d'évènement indésirable neuropsychiatrique était seulement de 1 à 6% plus élevé que celui du placebo (136).

235 314 patients du Royaume Uni ont été inclus dans une étude de cohorte prospective avec un suivi allant jusqu'à 4 ans pour comparer la Varenicline au TNS en termes de tolérance et efficacité. Ces patients étaient tous fumeurs et atteints de trouble psychiatrique sévère. Les résultats mettent en évidence d'une part que ces patients sont moins traités avec de la Varenicline que la population générale et d'autre part que cette dernière est plus efficace pour l'abstinence au long cours dans le traitement de l'arrêt de la cigarette. A deux ans de suivi, les patients ayant eu celui-ci comme traitement avait un Odds Ratio de réussite de 19% (95% CI = 15% - 24%) supérieure à celui des patients traités par TNS. Par la suite, les taux de réussite se confondaient (137).

La Varenicline, agoniste partiel sélectif des récepteurs cholinergiques nicotiques  $\alpha 4\beta 2nAChRs$  est une molécule d'utilisation récente (2006) dans le traitement du sevrage tabagique. Elle semble être intéressante dans le trouble bipolaire malgré quelques effets indésirables rares auxquels il faut être vigilant. C'est celle qui sera la plus étudiée dans la littérature bien qu'en pratique elle soit très peu utilisée en France, notamment dans les hôpitaux psychiatriques. Elle est aussi bien tolérée malgré les effets indésirables fréquents de nausées.

Une étude rétrospective d'une cohorte de 164 766 patients ayant reçu des traitements par Varenicline, Bupropion et TNS a pu mettre en évidence que la Varenicline n'est pas responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire, de dépression ou d'automutilation comparé au groupe traité par TNS. Au contraire, ils constatent une diminution significative des risques de maladie cardiaque ischémique, d'arrêt vasculaire cérébral, d'arrêt cardiaque, de troubles du rythme, de dépression et d'automutilation associées au traitement par agoniste partielle nicotinique (138). Cependant cette observation est faite sur la population générale.

Pour vérifier l'efficacité et la tolérance du traitement par Varenicline auprès des patients atteints de troubles psychiatriques majeurs, des auteurs ont effectué une méta-analyse avec 8 études. Les protocoles de traitements duraient 12 semaines. Il ressort à la suite de leur analyse que la Varenicline apparaît être significativement plus efficace que le Placebo pour l'arrêt de la cigarette avec un risk ratio de 4.33 (95% CI = 1.96 – 9.56). On constate également ici qu'elle n'est pas associée à une élévation du risque de survenue d'évènement neuropsychiatrique ou autres effets indésirables notables (139).

Chengappa et al. ont étudié plus précisément l'efficacité de la Varenicline dans un essai randomisé en double aveugle avec contrôle placebo chez des patients atteints de TB dans un état clinique stable. Le groupe traité avec de la Varenicline avait un taux d'abstinence à 6 mois de 19.4% contre 6.9% pour la population contrôle (140).

Il pourrait également être pertinent de poursuivre le traitement plus de 12 semaines pour avoir une meilleure abstinence dans la population de patients atteints de troubles psychiatriques sévères incluant le TB. Evins et al. ont testé cette hypothèse chez 61 participants à leur essai randomisé en proposant de poursuivre le traitement par Varenicline versus placebo jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine. Le

taux d'abstinence du groupe traité par Varenicline était ainsi à 30 % après 76 semaines du début du traitement contre 11% pour le groupe placebo (141).

Les données de l'étude d'Evins et al. ont été reprises pour cibler 153 participants ayant poursuivi l'arrêt durant les deux premières semaines. Avec l'analyse des données du modèle multivarié, on remarque des prédicteurs de réussite à l'abstinence chez les patients atteints de trouble psychiatrique majeur suivant un traitement par Varenicline. Ils sont les suivants : un antécédent de trouble de l'usage de l'alcool, le nombre de cigarettes fumées par jours, les améliorations du sevrage avant d'arrêter, moins d'attentes des aidants pour l'arrêt et une moins grande variabilité dans le temps de réaction (142).

L'utilisation de la Varenicline dans le trouble bipolaire pour l'arrêt du tabagisme a pu être questionnée de manière isolée. En effet plusieurs cas d'épisodes maniaques reliés à l'initiation du traitement ont été reportés au début de sa mise sur le marché (143–148).

A l'inverse, on a pu constater un cas d'amélioration d'épisode maniaque suivant l'initiation d'un traitement par Varenicline chez un gros fumeur (149).

### V.3 Approche non médicamenteuse

#### V.3.1 *Un accompagnement spécifique*

Peu d'études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de psychothérapies ciblées. La technique la plus utilisée pour l'arrêt du tabac auprès des patients atteints de troubles psychiatriques sévères est l'ACT d'approche cognitivo-comportementale, qui peut être réalisée avec différents outils comme des consultations classiques, des suivis téléphoniques ou accompagnements via des applications ou sites internet. Dans la plupart des études retrouvées, les essais sont associés à un TNS et non à de la Varenicline. Un accompagnement spécifique dans l'arrêt de la cigarette des personnes atteintes de TB semble être une conduite à tenir car malgré les efforts des gouvernements sur la population générale, la prévalence importante persiste. Des efforts sont donc faits en étudiant les approches intéressantes pour accompagner ces personnes dans un arrêt durable.

Une étude préliminaire a été réalisée afin d'observer la faisabilité d'une ACT au téléphone ou en personne, accompagnée d'un TNS. Il y avait 16 participants qui bénéficiaient de 10 sessions, par téléphone ou en personne, qui duraient près de 30 minutes. Le schéma a été réfléchi à la suite d'un travail précédent de l'auteur (150). L'ACT a pour objectif de diriger le patient vers une acceptation complète des expériences qu'il vit en s'opposant à l'évitement d'expériences désagréables. Il a pour but de travailler sur un engagement qui est la conséquence de valeurs personnelles. L'étude était encourageante et permettait de récolter des données analysables, il y a un avenir de recherche sur ce sujet (151).

A la suite d'une méta-analyse, on a pu remarquer que les interventions pour l'arrêt de la cigarette via Internet sont efficaces dans la population générale. 45 études étaient incluses pour montrer que l'OR d'abstinence était augmenté de 29% à court terme (<6 mois) et de 19% à long terme (>6 mois) lorsque ce type d'intervention était utilisé (152).

Une poursuite des travaux de Heffner et al. (151) a ainsi testé l'ACT sur internet, associée au TNS. Les auteurs ont comparé l'efficacité de l'ACT réalisée sur internet (WebQuit Plus) avec celle du logiciel classiquement proposé à la population générale par le gouvernement (smokefree.gov, l'équivalent de notre tabac-info-service.fr) chez des patients atteints de TB. 51 participants étaient randomisés pour bénéficier des différents traitements avec un suivi de 24 mois. A la fin des 8 semaines de traitement, la prévalence était de 12% pour le groupe avec WebQuit Plus et 8% pour le groupe smokefree.gov. Un mois après, les prévalences étaient à 8% chacune. Il n'y avait que 2 sérieux événements indésirables sur les 18 qui étaient probablement reliés à l'intervention de l'étude. Les auteurs concluent que cette nouvelle intervention chez les patients atteints de TB via WebQuit Plus est faisable et au moins aussi efficace que celle de smokefree.gov (153).

Gilbody et al. proposent de comparer l'efficacité dans l'arrêt de la cigarette d'une intervention sur mesure pour l'arrêt de la cigarette à une prise en charge classique par une structure de soin chez 526 patients répartis de manière aléatoire. Dans l'intervention évaluée, les professionnels de la santé sont spécifiquement formés pour l'accompagnement au sevrage. On propose 12 sessions duelles au domicile ou dans la structure de soin, qui durent approximativement 30 min. Ces adaptations incluent d'offrir des traitements substitutifs, des évaluations avant de décider d'une date, de reconnaître les enjeux de l'arrêt au cours d'un trouble psychiatrique sévère et de se mettre en relation avec les prescripteurs de traitements antipsychotiques pour d'éventuels ajustements. Finalement à 6 mois de l'arrêt, l'intervention après randomisation doublait les chances de rester abstinent. Par ailleurs, les résultats n'étaient pas significativement positifs à 1 an de l'arrêt (154).

224 patients ont été recrutés dans une unité psychiatrique d'hospitalisation sur 30 mois puis randomisés pour bénéficier ou non d'une intervention avec pour objectif d'améliorer les réussites de sevrage du tabac. L'intervention était basée sur le modèle transthéorique sur mesure et proposait : une bonne accessibilité aux TNS ; des rapports avec conseils individualisés imprimés sur les étapes de changement, les tentations, une balance décisionnelle et le processus de changement ; 15-30 minutes de consultation conseil ; une lettre envoyée en ambulatoire proposant un support à l'arrêt. Les résultats étaient encourageants avec pour le groupe bénéficiant de l'intervention une abstinence vérifiée de 20% à 18 mois contre 7.7% pour le groupe contrôle avec une aide habituelle proposée. De plus la sévérité du trouble n'avait pas d'influence sur l'efficacité du traitement et le traitement pour le sevrage semblait diminuer le risque de ré-hospitalisation (155) .

212 patients étaient inclus dans une étude interventionnelle pour rechercher la prévalence du tabagisme dans le TB, le désir d'arrêter de fumer et l'influence sur celui-ci d'une brève intervention par Asks, Advises and Assesses (3 A's) pour améliorer la motivation à arrêter de fumer. Les 3 A's correspondent à 3 sessions de moins de 10 minutes à 2 semaines d'intervalle ou l'on questionne la personne sur son statut de fumeur, son désir d'arrêter et s'il serait prêt à arrêter dans les prochains mois, la deuxième séance pouvant être réalisée au téléphone. 101 patients (47.6%) étaient fumeurs et 47 étaient anciens fumeurs. 81 (80.2%) avaient déjà tenté d'arrêter de fumer avec une moyenne de 2.7 tentatives. Les étapes de changements en rapport avec le modèle trans-théorique étaient mesurées avec la University Of Rhode Island Change Assessment (URICA). A 30 jours de l'intervention,

30.9% des patients avaient avancé dans leurs étapes de changements. 8.6 % étaient en phase pré-contemplative, 65.4% en phase contemplative et 28.9% en phase d'action (127).

Une méthode d'encouragement financier pour maintenir l'abstinence dans le trouble de l'usage et l'alcool ou du tabac a fait ses preuves pour des populations en situation sociale précaire. Alors on a évalué l'abstinence pour 1468 patients atteints de troubles mentaux majeurs traités avec pharmacothérapie, associée ou non à de la thérapie cognitivo-comportementale téléphonique. Ils étaient randomisés pour recevoir ou non, s'il y avait poursuite de l'abstinence au cours des 4 premières semaines, un apport financier allant jusqu'à 450\$. Les patients ayant reçu cette faveur étaient plus à même de rester abstinents au long cours avec un OR ajusté à 1.77 (95% CI = 1.15 – 2.72) (156).

### *V.3.2 La politique sans tabac dans les hôpitaux spécialisés*

Adopter une politique sans tabac au sein des structures de soins spécialisées pourrait encourager les usagers à diminuer leur consommation et arrêter de fumer. Si l'on n'est pas certain de l'aide que cela peut apporter pour encourager les patients à arrêter ou à maintenir une abstinence, le tabagisme passif disparaîtrait dans ces lieux où la fumée de cigarette est omniprésente. Cependant les équipes soignantes sont généralement opposées à cette idée, de peur qu'il y ait une augmentation de la violence par exemple. Les études sont pourtant rassurantes sur ce point.

Une étude sur 72 patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs de Psychiatrie (USIP) n'a pas eu de résultats significatifs montrant une augmentation de la violence suivant l'échelle de la Bröset Violence Checklist (BVC). On comparait les patients fumeurs aux patients non-fumeurs dans une unité où le tabac était interdit. Il était proposé aux fumeurs des substituts nicotiques systématiquement et c'était fréquent qu'ils les refusent (157).

Une collecte de données dans 4 hôpitaux psychiatriques de Londres a recensé le nombre d'agressions physiques pendant 30 mois avant l'instauration d'une politique sans tabac au sein de ces structures, et 12 mois en suivant. 4450 agressions physiques étaient relatées sur la durée totale, dont 225 liées à la consommation de tabac. Une fois la politique instaurée, les auteurs ont observé une diminution de 39% du nombre d'agression par mois (ratio du taux d'incidence 0.61, 95% CI = 0.53 – 0.70) (158).

Deux enquêtes ont été réalisées auprès d'hôpitaux spécialisés aux Etats Unis en 2006 et 2008 pour regarder leur politique sur le tabac, les aides à l'arrêt du tabac proposées, leur management et la planification du suivi dans l'arrêt. 70 Hôpitaux étaient inclus dans les deux enquêtes dont 28 se sont dirigés vers une politique sans tabac entre les deux enquêtes. Dans le groupe des hôpitaux ayant adopté une politique sans tabac, ils reportaient une diminution de 75% d'évènements indésirables incluant : les problèmes de santé liés au tabagisme ; les incidents ayant conduit à l'isolement ou à des restrictions ; les coercitions ou menaces chez les patients et le personnel. Par ailleurs, ils n'ont pas eu l'occasion de remarquer de différence majeure dans la prise en charge de l'arrêt de la



cigarette après un changement de politique mise à part une augmentation des prescriptions de TNS lié à l'arrêt obligatoire des patients (159).

La sévérité des symptômes de sevrage de nicotine a été évaluée dans un hôpital spécialisé ayant une politique sans tabac auprès de 255 participants. Cette étude rétrospective mesurait les symptômes de sevrage durant l'hospitalisation en différenciant trois groupes : les patients ayant reçu un TNS à l'admission, ceux en ayant reçu dans l'unité et ceux n'en ayant jamais reçu. Les auteurs constatent des relations étroites entre le fait d'avoir reçu un TNS à l'admission, la motivation à arrêter le tabac et la sévérité des symptômes de sevrage. Un patient ayant reçu un traitement substitutif dès l'entrée reportait moins de symptômes, ce qui n'était pas le cas lorsque les patients recevaient le TNS seulement une fois dans l'unité d'hospitalisation (160).

## VI Discussion

Le tabagisme est surreprésenté dans le trouble bipolaire et les résultats des études sont claires sur ce point. Par ailleurs la fourchette de valeurs est large avec, selon les travaux de recherche, une proportion allant de 31% à 69%. Cet écart peut être lié à plusieurs variables. Tout d'abord la proportion de fumeurs, qu'ils soient atteints de bipolarité ou non, peut varier de manière importante d'un pays à l'autre. Les pays occidentaux étaient par exemple les premiers touchés par la cigarette et restent aujourd'hui ceux présentant le taux le plus élevé de tabagisme, particulièrement en Europe. La commercialisation du produit, les mesures de lutte contre le tabac mis en place par les gouvernements, la législation, le prix du paquet sont des variables majeures dans l'intoxication tabagique de la population. A cela s'ajoute les us et coutumes qui peuvent expliquer certaines différences interrégionales avec par exemple des prévalences quasi nulles chez les femmes au Moyen-Orient (2). Ensuite il y a la variable du milieu socio-économique dans lequel on étudie les populations susceptibles de provoquer des décalages au sein d'un même pays, en effet les milieux défavorisés ont des taux de tabagisme plus importants. Enfin les populations de patients atteints de TB peuvent elles-mêmes varier d'une étude à l'autre. Des patients régulièrement hospitalisés avec une maladie peu stabilisée ou à l'inverse des patients ayant un suivi régulier en ambulatoire montreront très probablement des résultats différents sur leur consommation de tabac. Le degré de sévérité de maladie est donc une variable majeure qui influence la prévalence du tabagisme. Malgré ces résultats hétérogènes, le tabagisme reste une comorbidité principale dans le trouble bipolaire avec une prévalence au moins deux fois supérieure à celle de la population générale.

La consommation de tabac constitue un problème de santé prédominant pour les patients atteints de TB. Ils ont une vulnérabilité supérieure à la population générale face aux maladies cardiovasculaires ce qui influence la diminution de leur espérance de vie. Cependant si le risque de développer maladie cardiovasculaire a clairement été mis en évidence, il est surprenant qu'on n'ait pas retrouvé de franche augmentation du risque de cancer alors que la cigarette est un vecteur majeur de ces pathologies mortelles. Une hypothèse à émettre serait qu'avec une telle diminution d'espérance de vie pouvant aller jusqu'à 20 ans selon les études (100), les patients n'aient pas le temps de développer ce type de pathologie qui survient généralement chez des personnes âgées.

Quoi qu'il arrive, entre une prédisposition génétique, un mode de vie ou des traitements pharmacologiques au long cours, le facteur modifiable qui aura le plus d'impact sur l'espérance ou la qualité de vie semble être celui du tabagisme.

Le tabac pourrait également influencer la santé mentale des patients atteints de TB. On a pu remarquer qu'il était plus facilement consommé dans les populations des patients avec un degré de sévérité de troubles plus important. Sa consommation est associée à des signes spécifiques comme la présence de symptômes psychotiques, un âge de début de maladie précoce, des cycles thymiques rapides et bien d'autres encore. On peut se demander alors si cette association est liée à une prédisposition innée ou à l'inverse, si elle n'est pas la conséquence d'une consommation régulière de tabac. D'une part, il a pu être observé que le degré de sévérité était également majoré lorsqu'une comorbidité de trouble de l'usage de substance ou d'alcool était présente. Une vulnérabilité à un trouble de l'usage de substance, tabac ou alcool prédisposerait à développer un trouble bipolaire qui plus est avec un mauvais pronostic. Les comorbidités psychiatriques, addictologiques ou éléments de sévérité des troubles pourraient ainsi faire partie d'un large spectre commun. D'autre part, on pourrait émettre l'hypothèse que le tabac a une influence sur l'évolution du trouble de l'humeur bipolaire. Elle est responsable de variations de l'humeur notamment dépressives lorsqu'on la consomme de manière chronique ou qu'on en fait un sevrage. L'hypothèse que le tabagisme chronique influence l'évolution du trouble bipolaire est discutée dans une revue de la littérature (89). L'arrêt du tabagisme dans le trouble bipolaire deviendrait un levier essentiel pour améliorer le pronostic d'évolution des patients.

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour trancher cette question. Il serait intéressant pour éclaircir le sujet de développer des études orientées sur la problématique. Il faudrait pouvoir réaliser des études prospectives observationnelles sur de longues périodes avec différents groupes de patients fumeurs, non-fumeurs et anciens fumeurs qui tenteraient d'observer l'évolution du trouble et de mesurer le degré de sévérité en fonction de la modification du statut de fumeur s'il y a.

Pour aider les patients atteints de TB, le traitement pharmacologique qui semble être le plus adapté est la Varenicline. L'utilisation de cette molécule ne s'est pas encore démocratisée dans les pratiques courantes. On utilise le plus souvent les traitements substitutifs nicotiques, c'est également ce qui est recommandé aujourd'hui par la HAS. Bien que la Varenicline ait montré une plus grande efficacité, les résultats des TNS ne sont à pas déplorer car l'efficacité est proche de celle de la Varenicline. Ce n'est pas le traitement qui va révolutionner les pratiques dans l'aide au sevrage. Une étude a tenté d'évaluer les effets de la mise sur le marché de cette molécule sur l'arrêt de la cigarette. Ils ont constaté qu'une fois la Varenicline ajoutée à la liste des traitements disponibles pour l'aide au sevrage, il n'y avait pas eu d'amélioration significative du taux de réussite d'arrêt de la cigarette (161). Ils ont pu observer des résultats similaires aux autres études avec l'amélioration de l'abstinence à trois mois avec la Varenicline mais au-delà, les résultats se confondaient avec ceux des autres molécules. Le plus important reste de pouvoir proposer une aide pharmacologique au moment décidé de l'arrêt puis un soutien adapté pour encourager un maintien de l'abstinence. En effet la rechute est fréquente après l'arrêt et les traitements pharmacologiques semblent ne pas jouer sur ce point.

Cependant on a pu retenir qu'il est important d'aider également les patients dans la motivation et le désir d'arrêter. Les patients atteints de bipolarité sont trop peu sensibilisés sur les effets néfastes de la cigarette et sur les bienfaits de l'arrêt. C'est ici un des rôles que devraient jouer les professionnels de santé mentale en donnant plus de conseils et d'informations. L'accompagnement dans la poursuite de l'abstinence sera ensuite aussi essentiel.

La promotion du sport et de l'activité physique pour les patients avec TB pourrait être un outil. L'inactivité physique est récurrente chez les patients atteints de TB et les facteurs de risque cardiovasculaire s'accumulent. De plus l'obésité a une survenue fréquente au cours de l'arrêt de la cigarette chez des patients avec TB (162). La crainte d'un gain de poids pourrait être un frein à l'arrêt du tabac. La promotion de l'activité sportive devrait être primordiale. Une observation en suisse montre que seulement 57% des patients suivis en psychiatrie ont une activité sportive suffisante. Plus de la moitié d'entre eux sont alors engagés dans un programme thérapeutique d'exercice et de sport (163). D'autre part une étude pilote a eu des résultats encourageants concernant l'arrêt de la cigarette chez des sujets peu enclins à arrêter de fumer. Cet essai randomisé auprès de 99 patients a pu tester l'efficacité de l'adjonction de sessions de soutien pour augmenter l'activité physique au cours de l'arrêt du tabac. A 16 semaines de l'arrêt, 37% étaient abstinent contre 16% pour le groupe contrôle (164).

## VII Conclusion

Le tabagisme est la première cause de mortalité évitable dans le monde. Des efforts importants ont pu être mis en place par certains gouvernements depuis quelques décennies pour lutter contre cette affliction. Cependant la réaction était tardive par rapport à la mise en évidence des effets toxiques de la cigarette et c'est aujourd'hui encore une épreuve de santé publique. On a constaté que les patients atteints de trouble bipolaire sont particulièrement touchés par ce fléau. On a pu remarquer qu'ils ont 2 à 3 fois plus de chance de fumer qu'une personne sans trouble psychiatrique. De plus les moyens mis en œuvre par les gouvernements ne semblent pas diminuer la prévalence du tabagisme chez eux. Ils fument en plus grande quantité, commencent à un âge jeune et ont généralement un score de dépendance plus élevé que la plupart des gens. Le statut de fumeur chez les patients atteints de trouble bipolaire est aussi fréquemment associé à une pathologie plus sévère et moins bien stabilisée. Ils présentent de manière plus fréquente des épisodes de décompensation thymique, des symptômes psychotiques et ont un risque plus élevé de suicide. Les données sont insuffisantes aujourd'hui pour préciser si le tabac est responsable de l'augmentation de la sévérité de la maladie ou si à l'inverse une prédisposition génétique commune mènerait les patients à exprimer un TB à un degré plus sévère et à devenir dépendants de la cigarette. Des recherches plus spécifiques sur le sujet pourraient être développées pour mieux comprendre les origines de ce phénomène. En tout cas, les patients atteints de trouble bipolaire sont particulièrement vulnérables vis-à-vis de ce produit nocif. Il est une cause principale de la diminution d'espérance de vie et de l'augmentation de la morbidité chez ces personnes en prenant en considération que les facteurs de risques cardiovasculaires sont surreprésentés dans cette population. Les traitements préconisés dans le TB tels que les antipsychotiques atypiques sont aussi vecteurs de troubles métaboliques et d'obésité. La conséquence est un surrisque de mortalité par maladie cardiovasculaire. La lutte contre le tabagisme dans le trouble bipolaire devrait être une priorité compte tenu de l'étendue de la problématique et des dégâts occasionnés. Des efforts sont à fournir par les professionnels et structures de santé mentale pour permettre aux patients d'avoir une meilleure qualité de vie. La banalisation du tabagisme est à éviter dans les hôpitaux psychiatriques où la majorité des utilisateurs sont fumeurs, qu'ils soient personnels soignants ou du public. Plus encore une politique d'hôpitaux sans tabac pourrait être démocratisée dans les hôpitaux spécialisés. Des traitements pharmacologiques sont disponibles pour aider les patients à arrêter mais ne semblent pas être une solution miracle. Un accompagnement sur mesure est de mise pour prolonger les abstinences. Des recherches plus spécifiques pourraient s'attacher à affiner les pratiques utiles et acceptables pour aider les patients atteints de TB à ne pas rechuter dans cette addiction mortelle.

## Bibliographie

1. Michot I. Julien Morel d'Arleux, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, Coordination : Julie-Emilie Adès Maquette : Frédérique Million Documentation : 2019;8.
2. Commar A, Prasad VK, Tursan d'Espaignet E, Wolfenden L, Weltgesundheitsorganisation. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. 2018.
3. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. *JAMA*. 22 nov 2000;284(20):2606.
4. Dickerson F, Schroeder J, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni AE, Savage C, et al. Cigarette Smoking by Patients With Serious Mental Illness, 1999–2016: An Increasing Disparity. *Psychiatr Serv*. févr 2018;69(2):147-53.
5. Dickerson F, Origoni A, Schroeder J, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, et al. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. mai 2018;137(5):371-9.
6. Goodman J. Tobacco in History: The Cultures of Dependence. illustrated, reprint, revised. Routledge, 1994; 280 p.
7. Husten CG. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter? *Nicotine Tob Res*. 5 mars 2009;11(2):111-21.
8. United States Surgeon General. The Health Consequences of Smoking -- 50 Years of progress: A Report of the Surgeon General: (510072014-001) [Internet]. American Psychological Association; 2014 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: [http://doi.apa.org/getpe-  
doi.cfm?doi=10.1037/e510072014-001](http://doi.apa.org/getpe-<br/>doi.cfm?doi=10.1037/e510072014-001)
9. APA. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn (DSM-5)*. Washington: American Psychiatric Publishing. 2013.
10. Pasquereau A. LA CONSOMMATION DE TABAC EN FRANCE : PREMIERS RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / TOBACCO CONSUMPTION IN FRANCE: PRELIMINARY RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. :9.
11. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs Other Risk Factors as the Cause of Smoking-Attributable Deaths: Confounding in the Courtroom. *JAMA*. 9 août 2000;284(6):706.
12. Lee Y-CA, Cohet C, Yang Y-C, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. déc 2009;38(6):1497-511.
13. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA*. 17 déc 2008;300(23):2765.

14. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Harika-Germaneau G, Jaafari N. La diminution de la consommation de tabac est-elle associée à une réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et pulmonaire ? *Rev Pneumol Clin.* juin 2018;74(3):188-95.
15. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport de l’OMS sur l’épidémie mondiale de tabagisme. OMS. 2008.
16. Abascal W, Lorenzo A. Impacto de la política de control de tabaco en población adolescente en Uruguay. *Salud Pública México.* 31 mars 2017;59:40.
17. République Française. Programme National de Réduction du TABagisme 2014-2019. 2014.
18. Haute Autorité de santé. 2014;60.
19. Lf S. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. 2012;267.
20. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 9 mai 2016 [cité 15 oct 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006103.pub7>
21. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet.* juin 2016;387(10037):2507-20.
22. Jr H, Lf S. Antidepressants for smoking cessation. 2014;145.
23. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Tobacco Addiction Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 mai 2013 [cité 16 oct 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
24. Abdul-Kader J, Airagnes G, D’almeida S, Limosin F, Le Faou A-L. Les outils du sevrage tabagique en 2018. *Rev Pneumol Clin.* juin 2018;74(3):160-9.
25. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* févr 2017;7(2):e012680.
26. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet.* mai 2013;381(9878):1663-71.
27. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 7 mars 2011;68(3):241.
28. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. *J Affect Disord.* oct 2011;133(3):443-9.

29. Hättenschwiler J, Höck P, Luther R, Modestin J, Seifritz E. Troubles bipolaires: diagnostic. *Forum Med Suisse*. 2009;751.
30. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. févr 2008;166(1):63-70.
31. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: diagnostic criteria for research (DCR-10). Geneva: World Health Organization. 1993.
32. Craddock N, Jones I. Review article Genetics of bipolar disorder. In: Hyman SE, éditeur. *The Science of Mental Health* [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Routledge; 2019 [cité 11 mars 2020]. p. 29-38. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781135712181/chapters/10.4324/9781135054308-4>
33. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1561-72.
34. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. mai 2009;12(04):441.
35. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;8.
36. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. mars 1997;170(3):205-28.
37. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 2002;59(6):530.
38. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mars 2003;60(3):261.
39. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JTO, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. sept 2013;128(3):149-62.
40. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Àran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder: Functioning in patients with first- vs. multiple-episode bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. avr 2012;125(4):335-41.
41. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. févr 2010;12(1):1-9.
42. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. mars 2001;158(3):420-6.

43. Kahn J-P. Comorbidités et troubles bipolaires. *L'Encéphale*. août 2006;32(4):511-4.
44. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. déc 2016;206:331-49.
45. Vancampfort D, Correll CU, Gallinger B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. juin 2016;15(2):166-74.
46. Lala SV, Sajatovic M. Medical and Psychiatric Comorbidities Among Elderly Individuals With Bipolar Disorder: A Literature Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. mars 2012;25(1):20-5.
47. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Schäfer LO, Kleindienst N, et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: Results of the Naturalistic Follow-Up Study after 2.5 Years of Follow-Up in the German Centres. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):2-9.
48. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. août 2005;15(4):425-34.
49. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry*. mars 2002;180(3):227-33.
50. Toffol E, Hätönen T, Tanskanen A, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Joffe G, et al. Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: A nationwide registry-based prospective cohort study. *J Affect Disord*. sept 2015;183:159-65.
51. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord*. sept 2015;17(6):575-97.
52. Kreinin A, Novitski D, Rabinowitz D, Weizman A, Grinshpoon A. Association between tobacco smoking and bipolar affective disorder: clinical, epidemiological, cross-sectional, retrospective study in outpatients. *Compr Psychiatry*. avr 2012;53(3):269-74.
53. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry*. sept 2005;27(5):321-8.
54. Diaz FJ, James D, Botts S, Maw L, Susce MT, de Leon J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord*. mars 2009;11(2):154-65.
55. McClave AK, McKnight-Eily LR, Davis SP, Dube SR. Smoking Characteristics of Adults With Selected Lifetime Mental Illnesses: Results From the 2007 National Health Interview Survey. *Am J Public Health*. déc 2010;100(12):2464-72.



56. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, et al. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: A controlled study. *Drug Alcohol Depend.* juin 2008;95(3):188-98.
57. Yeh T-C, Wang S-C, Chang Y-T, Yeh C-B. Predictors of Nicotine Dependence in Adolescents: Symptoms of Bipolar Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* mai 2017;27(4):366-73.
58. Medeiros GC, Lafer B, Kapczinski F, Miranda-Scippa Â, Almeida KM. Bipolar disorder and tobacco smoking: Categorical and dimensional clinical correlates in subjects from the Brazilian bipolar research network. *Compr Psychiatry.* avr 2018;82:14-21.
59. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res.* sept 2008;42(11):956-61.
60. Vanable PA, Carey MP, Carey KB, Maisto SA. Smoking Among Psychiatric Outpatients: Relationship to Substance Use, Diagnosis, and Illness Severity. *Psychol Addict Behav.* 2003;17(4):259-65.
61. Ostacher et al. The Relationship Between Smoking and Suicidal Behavior, Comorbidity, and Course of Illness in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1907-11.
62. Li D, Yang X, Ge Z, Hao Y, Wang Q, Liu F, et al. Cigarette smoking and risk of completed suicide: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Psychiatr Res.* oct 2012;46(10):1257-66.
63. Goldstein BI, Birmaher B, Axelson DA, Goldstein TR, Esposito-Smythers C, Strober MA, et al. Significance of Cigarette Smoking Among Youths with Bipolar Disorder. *Am J Addict.* janv 2008;17(5):364-71.
64. Ducasse D, Jausent I, Guillaume S, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, et al. Increased risk of suicide attempt in bipolar patients with severe tobacco dependence. *J Affect Disord.* sept 2015;183:113-8.
65. Berk M, Ng F, Wang WV, Tohen M, Lubman DI, Vieta E, et al. Going up in smoke: Tobacco smoking is associated with worse treatment outcomes in mania. *J Affect Disord.* sept 2008;110(1-2):126-34.
66. Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* juill 2001;179(1):35-8.
67. Cassidy F, McEvoy JP, Yang YK, Wilson WH. Smoking and psychosis in patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry.* janv 2002;43(1):63-4.
68. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of Severe Psychotic Disorders With Measures of Substance Use. *JAMA Psychiatry.* 1 mars 2014;71(3):248.

69. Estrada E, Hartz SM, Tran J, Hilty DM, Sklar P, Smoller JW, et al. Nicotine dependence and psychosis in Bipolar disorder and Schizoaffective disorder, Bipolar type. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* juin 2016;171(4):521-4.
70. Weinstein SM, Mermelstein R, Shiffman S, Flay B. Mood variability and cigarette smoking escalation among adolescents. *Psychol Addict Behav.* 2008;22(4):504-13.
71. ter Meulen WG, van Zaane J, Draisma S, Beekman ATF, Kupka RW. Does the number of previous mood episodes moderate the relationship between alcohol use, smoking and mood in bipolar outpatients? *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2017 [cité 12 août 2019];17(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1341-z>
72. Berlin I, M. Anthenelli R. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. mars 2001 [cité 10 févr 2020];4(01). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145701002188>
73. Mineur YS, Picciotto MR. Biological Basis for the Co-morbidity Between Smoking and Mood Disorders. *J Dual Diagn.* 22 mai 2009;5(2):122-30.
74. Gandelman JA, Newhouse P, Taylor WD. Nicotine and networks: Potential for enhancement of mood and cognition in late-life depression. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2018;84:289-98.
75. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: Profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551-62.
76. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl).* juill 2010;210(4):453-69.
77. Caldirola D, Dacco S, Grassi M, Citterio A, Menotti R, Cavedini P, et al. Effects of cigarette smoking on neuropsychological performance in mood disorders: a comparison between smoking and nonsmoking inpatients. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(2): e130-6. Caldirola D, Dacco S, Grassi M, et al. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(2):130-6.
78. Morisano D, Wing VC, Sacco KA, Arenovich T, George TP. Effects of Tobacco Smoking on Neuropsychological Function in Schizophrenia in Comparison to Other Psychiatric Disorders and Non-psychiatric Controls: Smoking Status and Cognition in Psychiatric Disorders. *Am J Addict.* janv 2013;22(1):46-53.
79. Law CWY, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Brooks JO, McIntyre RS. Relation between cigarette smoking and cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* mars 2009;92(1):12-6.
80. Williams JM, Gandhi KK, Benowitz NL. Carbamazepine but Not Valproate Induces CYP2A6 Activity in Smokers with Mental Illness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 oct 2010;19(10):2582-9.
81. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet.* juill 2008;9(7):527-40.
82. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet.* 1 avr 2003;118B(1):48-54.

83. McEachin RC, Saccone NL, Saccone SF, Kleyman-Smith YD, Kar T, Kare RK, et al. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Med Genet* [Internet]. déc 2010 [cité 12 août 2019];11(1). Disponible sur: <http://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-11-14>
84. Kenna G. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med*. janv 2012;19.
85. Pizzo de Castro MR, Vargas Nunes SO, Guembarovski RL, Ariza CB, Oda JMM, Vargas HO, et al. STin2 VNTR polymorphism is associated with comorbid tobacco use and mood disorders. *J Affect Disord*. févr 2015;172:347-54.
86. David S, Munafò M, Murphy M, Walton R, Johnstone E. The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and treatment response to nicotine patch: Follow-up of a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(2):225-31.
87. Zerdazi E-H, Oliveira J, Vorspan F, Bennabi M, Jamain S, Etain B, et al. TLR4 gene polymorphism associated with lifetime cigarette smoking in bipolar disorder. *J Neuroimmunol*. avr 2017;305:96-101.
88. Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*. sept 2007;90(3):397-406.
89. Slyepchenko A, Brunoni AR, McIntyre RS, Quevedo J, Carvalho AF. The Adverse Effects of Smoking on Health Outcomes in Bipolar Disorder: A Review and Synthesis of Biological Mechanisms. *Curr Mol Med*. 4 févr 2016;16(2):187-205.
90. Neves FS, Malloy-Diniz L, Romano-Silva MA, Campos SB, Miranda DM, De Marco L, et al. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities. *J Affect Disord*. juin 2011;131(1-3):307-11.
91. Mitchell SH. Measuring Impulsivity and Modeling Its Association With Cigarette Smoking. *Behav Cogn Neurosci Rev*. déc 2004;3(4):261-75.
92. Perkins KA, Lerman C, Coddington SB, Jetton C, Karelitz JL, Scott JA, et al. Initial nicotine sensitivity in humans as a function of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2008;200(4):529-44.
93. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. mars 2001;101(2):195-7.
94. Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Steinberg JL, Moeller FG. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mai 2009;11(3):280-8.
95. Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, Kotwal R, et al. Impulsivity across the course of bipolar disorder: Impulsivity in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mai 2010;12(3):285-97.

96. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric Aspects of Impulsivity. *Am J Psychiatry*. nov 2001;158(11):1783-93.
97. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. juin 2004;6(3):204-12.
98. Heffner JL, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Strakowski SM. Cigarette smoking and impulsivity in bipolar disorder: **Cigarette smoking and impulsivity**. *Bipolar Disord*. nov 2012;14(7):735-42.
99. Leventhal AM, Zimmerman M. The relative roles of bipolar disorder and psychomotor agitation in substance dependence. *Psychol Addict Behav*. 2010;24(2):360-5.
100. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2015;72(4):334.
101. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. 2009;60(2):10.
102. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2013;70(9):931.
103. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Bipolar Disorder. 2011;13.
104. Carney CP, Jones LE. Medical Comorbidity in Women and Men With Bipolar Disorders: A Population-Based Controlled Study: *Psychosom Med*. sept 2006;68(5):684-91.
105. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated Prevalence of Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors in Bipolar Disorder. *Ann Clin Psychiatry*. août 2008;20(3):131-7.
106. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. oct 2004;6(5):368-73.
107. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord*. sept 2009;11(6):657-62.
108. Gomes FA, Almeida KM, Magalhães PV, Caetano SC, Kauer-Sant'Anna M, Lafer B, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. juin 2013;35(2):126-30.
109. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry*. mai 2016;35:8-15.
110. Silarova B, Giltay EJ, Van Reedt Dortland A, Van Rossum EFC, Hoencamp E, Penninx BWJH, et al. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: Comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *J Psychosom Res*. avr 2015;78(4):391-8.

111. Kumar A, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Raguram R, Grover S, Aswath M. Prevalence of metabolic syndrome and its clinical correlates among patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatry*. avr 2017;26:109-14.
112. Grover S, Mehra A, Chakravarty R, Jagota G, Sahoo S. Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Asian J Psychiatry*. janv 2020;47:101876.
113. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. oct 2005;7(5):424-30.
114. BarChana M, Levav I, Lipshitz I, Pugachova I, Kohn R, Weizman A, et al. Enhanced cancer risk among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. mai 2008;108(1-2):43-8.
115. Lin G-M, Chen Y-J, Kuo D-J, Jaiteh LES, Wu Y-C, Lo T-S, et al. Cancer Incidence in Patients With Schizophrenia or Bipolar Disorder: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan, 1997-2009. *Schizophr Bull*. 1 mars 2013;39(2):407-16.
116. Kahan NR, Silverman B, Liphshitz I, Waitman D-A, Ben-Zion I, Ponizovsky AM, et al. No apparent association between bipolar disorder and cancer in a large epidemiological study of outpatients in a managed care population: *Int Clin Psychopharmacol*. mars 2018;33(2):73-8.
117. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2 nov 2018;15(6):612-20.
118. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical Comorbidity in Bipolar Disorder: Implications for Functional Outcomes and Health Service Utilization. *Psychiatr Serv*. 2006;57(8):5.
119. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res*. janv 2014;48(1):102-10.
120. Dodd S, Brnabic AJM, Berk L, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry*. sept 2010;51(5):504-9.
121. Gutierrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. août 2008;10(5):625-34.
122. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in Increased Mortality Rates, Years of Potential Life Lost, and Causes of Death Among Public Mental Health Clients in Eight States. 2006;3(2):14.
123. Berlin I, Covey LS. Pre-cessation depressive mood predicts failure to quit smoking: the role of coping and personality traits. *Addiction*. déc 2006;101(12):1814-21.
124. Stepankova L, Kralikova E, Zvolaska K, Pankova A, Ovesna P, Blaha M, et al. Depression and Smoking Cessation: Evidence from a Smoking Cessation Clinic with 1-Year Follow-Up. *Ann Behav Med*. juin 2017;51(3):454-63.

125. Heffner JL, DelBello MP, Fleck DE, Anthenelli RM, Strakowski SM. Cigarette smoking in the early course of bipolar disorder: association with ages-at-onset of alcohol and marijuana use. *Bipolar Disord.* nov 2008;10(7):838-45.
126. Rogers ES, Friedes R, Jakes A, Grossman E, Link A, Sherman SE. Long-term abstinence and predictors of tobacco treatment uptake among hospitalized smokers with serious mental illness enrolled in a smoking cessation trial. *J Behav Med.* oct 2017;40(5):750-9.
127. Sarramea F, Jaen-Moreno MJ, Balanzá-Martínez V, Osuna MI, Alcalá JÁ, Montiel FJ, et al. Preparando el escenario para dejar de fumar en el paciente con Trastorno Bipolar: intervención breve en la práctica clínica. *Adicciones.* 13 juill 2018;31(2):136.
128. Travaglini LE, Li L, Brown CH, Bennett ME. Predictors of smoking cessation group treatment engagement among veterans with serious mental illness. *Addict Behav.* déc 2017;75:103-7.
129. Prochaska JJ, Reyes RS, Schroeder SA, Daniels AS, Doederlein A, Bergeson B. An online survey of tobacco use, intentions to quit, and cessation strategies among people living with bipolar disorder: Tobacco use and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2011;13(5-6):466-73.
130. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Hert M, Stubbs B. Do people with mental illness receive adequate smoking cessation advice? A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* janv 2015;37(1):14-23.
131. Pattanayak RD, Sagar R, Jain R. Perceived health risks, attitude and readiness to quit tobacco among euthymic bipolar disorder patients in regular contact with mental health services: An exploratory study from India. *J Ment Health.* févr 2012;21(1):83-90.
132. Heffner JL, Watson NL, McClure JB, Anthenelli RM, Hohl S, Bricker JB. "I Smoke Like This to Suppress These Issues That Are Flaws of My Character": Challenges and Facilitators of Cessation Among Smokers With Bipolar Disorder. *J Dual Diagn.* 2 janv 2018;14(1):32-9.
133. Garcia-Portilla MP, Garcia-Alvarez L, Sarramea F, Galvan G, Diaz-Mesa E, Bobes-Bascaran T, et al. It is feasible and effective to help patients with severe mental disorders to quit smoking: An ecological pragmatic clinical trial with transdermal nicotine patches and varenicline. *Schizophr Res.* oct 2016;176(2-3):272-80.
134. Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: what works?: Smoking cessation in severe mental illness. *Addiction.* 11 mai 2010;105(7):1176-89.
135. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry.* nov 2013;170(11):1249-62.
136. Heffner JL, Evins AE, Russ C, Lawrence D, Ayers CR, McRae T, et al. Safety and efficacy of first-line smoking cessation pharmacotherapies in bipolar disorders: Subgroup analysis of a randomized clinical trial. *J Affect Disord.* sept 2019;256:267-77.

137. Taylor GMJ, Itani T, Thomas KH, Rai D, Jones T, Windmeijer F, et al. Prescribing Prevalence, Effectiveness, and Mental Health Safety of Smoking Cessation Medicines in Patients With Mental Disorders. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 10 juill 2019 [cité 2 mars 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ntr/advance-article/doi/10.1093/ntr/ntz072/5524774>
138. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. oct 2015;3(10):761-8.
139. Wu Q, Gilbody S, Peckham E, Brabyn S, Parrott S. Varenicline for smoking cessation and reduction in people with severe mental illnesses: systematic review and meta-analysis: Varenicline for smoking cessation in SMI. *Addiction*. sept 2016;111(9):1554-67.
140. Chengappa KNR, Perkins KA, Brar JS, Schlicht PJ, Turkin SR, Hetrick ML, et al. Varenicline for Smoking Cessation in Bipolar Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 15 juill 2014;75(07):765-72.
141. Evins AE, Cather C, Pratt SA, Pachas GN, Hoepfner SS, Goff DC, et al. Maintenance Treatment With Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 janv 2014;311(2):145.
142. Schuster RM, Cather C, Pachas GN, Zhang H, Cieslak KM, Hoepfner SS, et al. Predictors of tobacco abstinence in outpatient smokers with schizophrenia or bipolar disorder treated with varenicline and cognitive behavioral smoking cessation therapy. *Addict Behav*. août 2017;71:89-95.
143. Ahmed AIA. A manic episode in a 64-year-old man: an adverse effect of varenicline. *Gen Hosp Psychiatry*. mars 2011;33(2):200.e9-200.e11.
144. Alhatem F, Black JE. Varenicline-Induced Mania in a Bipolar Patient: *Clin Neuropharmacol*. mars 2009;32(2):117-8.
145. Cantrell M, Argo T, Haak L, Janney L. Adverse Neuropsychiatric Events Associated with Varenicline Use in Veterans: A Case Series. *Issues Ment Health Nurs*. 3 oct 2012;33(10):665-9.
146. Francois D, Odom A, Kotbi N. A case of late-life onset mania during Varenicline assisted smoking cessation. *Int J Geriatr Psychiatry*. juin 2011;26(6):658-9.
147. Hussain S, Kayne E, Guwanardane N, Petrides G. Varenicline induced mania in a 51 year old patient without history of bipolar illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. juin 2011;35(4):1162-3.
148. Knibbs N, Tsoi DT. Varenicline induces manic relapse in bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. nov 2011;33(6):641.e1-641.e2.
149. Chu C-W, Kao C-H, Chan C-K. Could the nicotine receptor partial agonist varenicline moderate manic symptoms in heavy smokers with manic episodes? *Aust N Z J Psychiatry*. févr 2018;52(2):205-205.

150. Heffner JL, Anthenelli RM, DelBello MP, Stahl L, Strakowski SM. Mood Management and Nicotine Patch for Smoking Cessation in Adults With Bipolar Disorder. *Nicotine Tob Res.* 1 nov 2013;15(11):1805-6.
151. Heffner JL, McClure JB, Mull KE, Anthenelli RM, Bricker JB. Acceptance and Commitment Therapy and nicotine patch for smokers with bipolar disorder: preliminary evaluation of in-person and telephone-delivered treatment. *Bipolar Disord.* août 2015;17(5):560-6.
152. McCrabb S, Baker AL, Attia J, Skelton E, Twyman L, Palazzi K, et al. Internet-Based Programs Incorporating Behavior Change Techniques Are Associated With Increased Smoking Cessation in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med.* 1 févr 2019;53(2):180-95.
153. Heffner JL, Kelly MM, Waxmonsky J, Mattocks K, Serfozo E, Bricker JB, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of Web-Delivered Acceptance and Commitment Therapy Versus Smoke-free.gov for Smokers With Bipolar Disorder. *Nicotine Tob Res [Internet].* 26 déc 2019 [cité 3 mars 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ntr/advance-article/doi/10.1093/ntr/ntz242/5687033>
154. Gilbody S, Peckham E, Bailey D, Arundel C, Heron P, Crosland S, et al. Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* mai 2019;6(5):379-90.
155. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of Initiating Tobacco Dependence Treatment in Inpatient Psychiatry: A Randomized Controlled Trial. *Am J Public Health.* août 2014;104(8):1557-65.
156. Brunette MF, Pratt SI, Bartels SJ, Scherer EA, Sigmon SC, Ferron JC, et al. Randomized Trial of Interventions for Smoking Cessation Among Medicaid Beneficiaries With Mental Illness. *Psychiatr Serv.* mars 2018;69(3):274-80.
157. Boumaza S, Lebain P, Brazo P. Interdiction stricte du tabac : impact sur le risque de violence dans une unité de soins intensifs psychiatrique. *L'Encéphale.* juin 2015;41:S1-6.
158. Robson D, Spaducci G, McNeill A, Stewart D, Craig TJK, Yates M, et al. Effect of implementation of a smoke-free policy on physical violence in a psychiatric inpatient setting: an interrupted time series analysis. *Lancet Psychiatry.* juill 2017;4(7):540-6.
159. Hollen V, Ortiz G, Schacht L, Mojarrad MG, Jr GML, Parks JJ. Effects of Adopting a Smoke-Free Policy in State Psychiatric Hospitals. 2010;61(9):6.
160. Okoli CTC, Al-Mrayat YD, Shelton CI, Khara M. A retrospective analysis of the association between providing nicotine replacement therapy at admission and motivation to quit and nicotine withdrawal symptoms during an inpatient psychiatric hospitalization. *Addict Behav.* oct 2018;85:131-8.
161. Zhu S-H, Cummins SE, Gamst AC, Wong S, Ikeda T. Quitting smoking before and after varenicline: a population study based on two representative samples of US smokers. *Tob Control.* juill 2016;25(4):464-9.



162. Ick R, Gard S, Barde M, Carminati M, Desage A, Guillaume S, et al. Physical and mental health burden in cases of bipolar disorder classified as current, former, or non-tobacco smokers. *J Affect Disord*. janv 2017;208:406-13.
163. Ehrbar J, Brand S, Colledge F, Donath L, Egger ST, Hatzinger M, et al. Psychiatric In-Patients Are More Likely to Meet Recommended Levels of Health-Enhancing Physical Activity If They Engage in Exercise and Sport Therapy Programs. *Front Psychiatry* [Internet]. 20 juill 2018 [cité 24 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2018.00322/full>
164. Taylor AH, Thompson TP, Greaves CJ, Taylor RS, Green C, Warren FC, et al. A pilot randomised trial to assess the methods and procedures for evaluating the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Exercise Assisted Reduction then Stop (EARS) among disadvantaged smokers. *Health Technol Assess* [Internet]. janv 2014 [cité 24 mars 2020];18(4). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18040/>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012.

## L'étendue, l'influence et la prise en charge du tabagisme dans le trouble bipolaire

Le tabagisme touche plus d'un milliard de personnes dans le monde, il est la première cause de mortalité évitable. Il est aussi inducteur d'une importante morbidité. Les états ont ainsi développé de larges mesures dans la lutte contre le tabac. Plusieurs traitements sont disponibles pour aider les personnes à arrêter. Par ailleurs le tabagisme touche particulièrement les personnes atteintes de trouble bipolaire de l'humeur. Cette population est rendue vulnérable par beaucoup d'autres comorbidités. Les patients touchés par le tabagisme sont aussi bien souvent atteints d'une maladie plus sévère et moins bien stabilisée. Les raisons de leur susceptibilité à fumer peuvent être multiples, comme la recherche d'une automédication, des comportements spécifiques ou des facteurs génétiques. On pourra alors remarquer que le tabagisme est le principal responsable de la diminution de qualité et d'espérance de vie chez ces personnes. Les personnes atteintes de trouble bipolaire ont des difficultés à arrêter de fumer et les équipes de psychiatrie ne font pas la promotion de cet arrêt. Des traitements médicamenteux et des soutiens spécifiques sont possibles pour aider l'arrêt du tabac. Une politique sans tabac des hôpitaux psychiatrique semble être possible.

**MOTS CLES :** trouble bipolaire, tabagisme, prévalence, comorbidités, thérapeutique médicamenteuse,

**DISCIPLINE :** Psychiatrie