



**HAL**  
open science

# Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux en groupe

Damien Paulovics

► **To cite this version:**

Damien Paulovics. Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux en groupe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02971241

**HAL Id: dumas-02971241**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02971241v1>**

Submitted on 19 Oct 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.

**Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux en  
groupe.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 30 Septembre 2020**

**Par Monsieur Damien PAULOVICS**

**Né le 26 février 1991 à Martigues (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LANÇON Christophe</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur BOYER Laurent</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BOTTAI Thierry</b>	<b>Directeur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux en  
groupe.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 30 Septembre 2020**

**Par Monsieur Damien PAULOVICS**

**Né le 26 février 1991 à Martigues (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LANÇON Christophe</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur BOYER Laurent</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BOTTAI Thierry</b>	<b>Directeur</b>



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	:	<b>Pr. Patrick DESSI</b>
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	:	<b>Pr. Philippe BERBIS</b>
	:	<b>Pr. Patrick VILLANI</b>
<b>Assesseeurs :</b>		
<b>aux études à la recherche</b>	:	<b>Pr. Kathia CHAUMOITRE</b>
	:	<b>Pr. Jean-Louis MEGE</b>
<b>à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD</b>	:	<b>Pr. Justin MICHEL</b>
	:	<b>Pr. Stéphane BERDAH</b>
<b>Groupements Hospitaliers de territoire aux masters</b>	:	<b>Pr. Jean-Noël ARGENSON</b>
	:	<b>Pr. Pascal ADALIAN</b>
<b>Chargés de mission :</b>		
<b>sciences humaines et sociales</b>	:	<b>Pr. Pierre LE COZ</b>
<b>relations internationales</b>	:	<b>Pr. Stéphane RANQUE</b>
<b>DU/DIU</b>	:	<b>Pr. Véronique VITTON</b>
	:	<b>Pr. Frédéric CASTINETTI</b>
<b>DPC, disciplines médicales &amp; biologiques</b>	:	
<b>DPC, disciplines chirurgicales</b>	:	<b>Dr. Thomas GRAILLON</b>

## **ÉCOLE DE MEDECINE**

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

**PACES – Post-PACES** : **Pr. Régis GUIEU**  
**DFGSM** : **Pr. Anne-Laure PELISSIER**  
**DFASM** : **Pr. Marie-Aleth RICHARD**  
**DFASM** : **Pr. Marc BARTHET**  
**Préparation aux ECN** : **Dr Aurélie DAUMAS**  
**DES spécialités** : **Pr. Pierre-Edouard FOURNIER**  
**DES stages hospitaliers** : **Pr. Benjamin BLONDEL**  
**DES MG** : **Pr. Christophe BARTOLI**  
**Démographie médicale** : **Dr. Noémie RESSEGUIER**  
**Etudiant** : **Elise DOMINJON**

## **ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE**

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

### **Chargés de mission**

**1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Estelle BOISSIER**

**2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Cécile NINA**

## **ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

### **Chargés de mission**

**Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Béatrice CAORS**

**Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Joannie HENRY**

**Mutualisation des enseignements** : **Madame Géraldine DEPRES**

## **ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

### **Chargés de mission**

**Chargée de mission** : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**

**Chargé de mission** : **Monsieur Christophe ROMAN**

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DUFOUR Michel
	ALDIGHERI René		DUMON Henri
	ALESSANDRINI Pierre		ENJALBERT Alain
	ALLIEZ Bernard		FAVRE Roger
	AQUARON Robert		FIECHI Marius
	ARGEME Maxime		FARNARIER Georges
	ASSADOURIAN Robert		FIGARELLA Jacques
	AUFFRAY Jean-Pierre		FONTES Michel
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FRANCES Yves
	AZORIN Jean-Michel		FRANCOIS Georges
	BAILLE Yves		FUENTES Pierre
	BARDOT Jacques		GABRIEL Bernard
	BARDOT André		GALINIER Louis
	BERARD Pierre		GALLAIS Hervé
	BERGOIN Maurice		GAMERRE Marc
	BERLAND Yvon		GARCIN Michel
	BERNARD Dominique		GARNIER Jean-Marc
	BERNARD Jean-Louis		GAUTHIER André
	BERNARD Pierre-Marie		GERARD Raymond
	BERTRAND Edmond		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BISSET Jean-Pierre		GIUDICELLI Roger
	BLANC Bernard		GIUDICELLI Sébastien
	BLANC Jean-Louis		GOUDARD Alain
	BOLLINI Gérard		GOUIN François
	BONGRAND Pierre		GRILLO Jean-Marie
	BONNEAU Henri		GRISOLI François
	BONNOIT Jean		GROULIER Pierre
	BORY Michel		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOTTA Alain		HASSOUN Jacques
	BOURGEADE Augustin		HEIM Marc
	BOUVENOT Gilles		HOUEL Jean
	BOUYALA Jean-Marie		HUGUET Jean-François
	BREMOND Georges		JAQUET Philippe
	BRICOT René		JAMMES Yves
	BRUNET Christian		JOUVE Paulette
	BUREAU Henri		JUHAN Claude
	CAMBOULIVES Jean		JUIN Pierre
	CANNONI Maurice		KAPHAN Gérard
	CARTOUZOU Guy		KASBARIAN Michel
	CAU Pierre		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHABOT Jean-Michel		LACHARD Jean
	CHAMLIAN Albert		LAFFARGUE Pierre
	CHARPIN Denis		LAUGIER René
	CHARREL Michel		LE TREUT Yves
	CHAUVEL Patrick		LEVY Samuel
	CHOUX Maurice		LOUCHET Edmond
	CIANFARANI François		LOUIS René
	CLAVERIE Jean-Michel		LUCIANI Jean-Marie
	CLEMENT Robert		MAGALON Guy
	COMBALBERT André		MAGNAN Jacques
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALLAN- MANCINI Josette
	CORRIOL Jacques		MALMEJAC Claude
	COULANGE Christian		MARANINCHI Dominique
	DALMAS Henri		MARTIN Claude
	DE MICO Philippe		MATTEI Jean François
	DESSEIN Alain		MERCIER Claude
	DELARQUE Alain		METGE Paul
	DEVIN Robert		MICHOTEY Georges
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

REVIS Joana

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
<p>CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)</p> <p>GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH) <i>LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité</i></p> <p>THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)</p>	<p>ADALIAN Pascal (PR)</p> <p>DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) POUGET Benoît (MCF) VERNA Emeline (MCF)</p>
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
<p>CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)</p> <p>DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MACAGNO Nicolas (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) <i>SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité</i></p>	<p>NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)</p> <p>AHERFI Sarah (MCU-PH) <i>ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité</i> DUBOURG Grégory (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)</p> <p>CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)</p> <p>LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section ) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)</p>
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
<p>ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER Nicolas (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MICHEL Fabrice (PU-PH) VELLY Lionel (PU-PH)</p> <p>BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH) GUIDON Catherine (MCU-PH)</p>	<p>BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)</p> <p>BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMNOT Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) ROMANET Pauline (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)</p>
ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
<p>BRANDENBURGER Chantal (PRCE)</p>	<p>ROLL Patrice (PU-PH)</p> <p>FRANKEL Diane (MCU-PH) GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH) LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)</p>
BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405	
<p>METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH) PERRIN Jeanne (PU-PH) DRH Campus Timone</p>	



**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301****CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU-PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202****BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU-PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)

GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) *Sumombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)



**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)  
 CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)  
 ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)  
 CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)



**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

MAJ 01.09.2019

HRAIECHER, Campus Timone



## Remerciements :

Tout d'abord je souhaite à remercier tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail passionnant :

Pr Lancon Christophe, pour avoir accepté de présider ma thèse. J'ai eu l'opportunité de passer dans deux de vos services durant mon internat et je vous suis reconnaissant pour tout ce que j'ai pu y apprendre.

Pr Boyer Laurent, merci de me faire le privilège d'intégrer le jury de thèse et d'apporter votre regard d'expert sur ce travail.

Dr Cermolacce Michel, merci de m'accorder votre présence au sein de mon jury. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour votre réactivité.

Dr Bottai Thierry, je te remercie sincèrement pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse mais également pour toute la confiance que m'as accordé et tout ce que tu m'as appris durant toutes ces années d'internat. J'ai adoré travailler avec toi et avec toute ton équipe. Enfin c'est grâce à toi que j'ai découvert la thérapie interpersonnelle et ce travail n'existerait pas si tu n'avais pas su me convaincre de m'y former, merci chef !

Et je tiens également à remercier :

Maud, mon amour, qui m'a accompagné dans toutes les étapes que j'ai traversées depuis ma 5<sup>ème</sup> année de médecine. Merci à toi pour tout le soutien que tu m'as apporté, pour tous les conseils que tu m'as donnés. C'est en partie grâce à toi que j'ai fait le choix de cette spécialité qui me tient tant à cœur aujourd'hui. J'espère que tu continueras à être à mes côtés tout au long de ma carrière et de ma vie.

Ma mère qui a toujours été présente pour moi. Tu m'as permis d'arriver jusque-là et je ne te remercierai jamais assez pour tout cela. Ces années n'ont pas toujours été faciles mais ça y est on arrive à la fin (ou au début, ce n'est pas pour de suite la retraite...).

Mon père qui suit ma vie depuis un bon moment maintenant...Merci d'avoir fait confiance en mes capacités et de m'avoir toujours encouragé (et aussi merci pour les travaux pour l'appart !).

Mon grand-père Gyula qui m'a toujours apporté son soutien, m'a toujours encouragé dans mes études et dans tous les autres domaines de ma vie. J'espère que tu es fier de moi. Je n'oublierai jamais tous ces moments passés avec toi (notamment ceux où je te mettais la raclée au tennis). Je t'embrasse

Ma grand-mère Colette qui m'a toujours poussé à être studieux et à croire en mes rêves ! J'espère que tu garderas en mémoire quelques instants de ce jour si important pour moi mais aussi pour toi.

Julien, mon ami, mon frère. Je suis content que tu sois rentré au bercail et de pouvoir te voir si souvent. Merci pour tous les bons moments que tu m'as apportés et pour ceux que nous allons passer ensemble. Vivement la prochaine teuf !

Adrien qui me suit depuis le lycée. Peut-être que si je ne t'avais pas rencontré j'aurais écrit ces remerciements un an auparavant...nul n'a la réponse, ou du moins je préfère laisser le doute planer !

Yann qui est à mes côtés depuis la 1<sup>ère</sup> année de médecine. On en a fait du chemin ensemble...et j'attends notre départ en Martinique avec impatience !! Vive le SUP !

Thomas parce que tu n'as pas de palais. Mis à part ça merci pour tous les moments de rigolade, merci de ne pas savoir jouer à la pétanque, merci pour les crêpes que tu cuisines si bien. Je me languis déjà de ta venue en Martinique.

Bertrand pour tous ces moments de bonheur passés à tes côtés. Tu as été d'un très bon soutien dans les moments difficiles alors que dire du reste...Je ne te souhaite qu'une seule chose, c'est d'apprendre à mieux jouer à la contrée.

A Sarah et Marine, mes deux amies de longue date.

Léonie qui m'a aidé dans la réalisation des graphiques de ce travail. Merci encore plus pour m'avoir fait rencontrer Boris...

Colette qui m'a accompagné depuis toujours. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, merci d'avoir cru en moi durant toutes ces années.

Un gros big up à toute l'équipe du secteur 24 de Martigues ! Merci à Nourdine pour tout le temps que tu m'as accordé lors de ma formation, j'ai énormément appris à tes côtés que ce soit en intra, en expertise où lorsque tu m'ouvrais les yeux sur mon « travail de mer... ». Merci à Valérie pour toutes les discussions clinique que nous avons pu avoir, merci de m'avoir fait confiance en me permettant de m'occuper de tes patients. Merci à Lyes pour ta bonne humeur, ton humour, ton expertise auprès des personnes âgées et aux urgences. Merci à Virginie pour tous les moments que nous avons passé ensemble en intra. Merci à Aurélie et à Myriam, vous avez été de très bonnes assistantes (et maintenant PH) et collègues lors de notre apprentissage de la thérapie interpersonnelle.

## Table des matières

I.	Les troubles bipolaires .....	28
A.	Historique .....	28
1.	Les origines antiques .....	28
2.	Durant la renaissance .....	28
3.	Esquirol.....	28
4.	Wilhelm Griesinger .....	28
5.	Falret et Baillarger .....	29
6.	Emil Kraepelin : vers une définition contemporaine du trouble bipolaire .....	29
7.	La maladie maniaco-dépressive après Kraepelin.....	30
8.	Evolution de la nosographie dans le DSM et la CIM.....	31
B.	Epidémiologie du trouble bipolaire .....	33
1.	Caractéristiques socio-démographiques des patients bipolaires.....	33
2.	Un trouble fréquent : prévalences du trouble bipolaire .....	33
3.	Un trouble chronique .....	34
4.	Un trouble récurrent .....	34
5.	Un trouble aux conséquences graves : les handicaps liés au trouble bipolaire .....	35
C.	Les facteurs de risque.....	37
1.	La part génétique .....	37
2.	Les facteurs de risques prénataux et périnataux.....	39
3.	Les facteurs de risque postnataux .....	39
4.	L'interaction gène-environnement.....	41
D.	Clinique.....	42
1.	Retard diagnostic.....	42
2.	Les classifications du trouble bipolaire.....	42
3.	La notion de polarité dominante et de polarité inaugurale .....	49
4.	Les indicateurs de trouble bipolaire dans la dépression majeure .....	50
5.	L'incidence de la saisonnalité sur la symptomatologie .....	51
6.	Les troubles cognitifs du trouble bipolaire .....	52
E.	Les examens paracliniques.....	53
1.	Les biomarqueurs périphériques(128) .....	53
2.	L'imagerie dans le trouble bipolaire .....	55
3.	Les endophénotypes.....	56
F.	Pronostic et comorbidités .....	57
1.	Une mortalité prématurée.....	57
2.	Le suicide .....	57

3.	Altération du niveau de fonctionnement global .....	59
4.	Comorbidités psychiatriques.....	59
5.	Comorbidités somatiques .....	61
G.	Traitements médicamenteux.....	66
1.	Histoire des traitements médicamenteux(197).....	66
2.	Place des recommandations dans la prise en charge des patients(198) .....	68
3.	Facteurs de risque de mauvaise observance médicamenteuse .....	68
4.	Les différentes étapes du traitement .....	70
5.	Recommandation de la CANMAT et de la ISBD 2018(209) .....	72
6.	Recommandations de l'AFBPN 2014(213).....	81
7.	Recommandations de la CINP 2017(214) .....	84
8.	Recommandation de la NICE(216) (février 2020) .....	88
9.	Recommandation de la WFSBP(217) .....	91
10.	Recommandations de la BAP (2017)(218).....	94
H.	Traitements non médicamenteux.....	99
1.	Psychothérapies .....	99
2.	Autres .....	102
II.	Les rythmes chronobiologiques.....	107
A.	La mesure des rythmes .....	107
B.	Les propriétés des rythmes biologiques.....	109
C.	La synchronisation des rythmes biologiques.....	109
1.	L'horloge biologique endogène .....	109
2.	Les régulateurs de l'environnement.....	109
D.	Les marqueurs de rythme biologique .....	116
1.	Chronotype .....	116
2.	Le cycle veille/sommeil .....	117
3.	Le cycle activité-repos .....	118
4.	La température corporelle .....	118
5.	Les biomarqueurs .....	118
6.	Les rythmes sociaux(284) .....	119
7.	Génétique : les gènes horloges.....	119
E.	Le sommeil.....	120
1.	Organisation du sommeil(287).....	120
2.	Le modèle à 2 processus de Borbély(288) .....	120
F.	Les dérégulations et dysfonctionnements des rythmes biologiques .....	123
1.	Généralités.....	123

2.	Chronopathologie du trouble bipolaire .....	126
G.	Impact des thérapeutiques sur les rythmes biologiques.....	128
III.	La thérapie interpersonnelle .....	130
A.	Historique .....	130
1.	Théorie de l'attachement de Bowlby.....	130
2.	Théorie de la communication de Kiesler et Watkins .....	131
3.	Théorie sociale de Henderson.....	131
B.	Principe et domaines travaillés dans la thérapie interpersonnelle .....	131
1.	Le conflit .....	131
2.	La transition de rôle .....	132
3.	Le deuil .....	132
4.	L'isolement.....	132
C.	Techniques utilisées.....	132
D.	Structure.....	133
E.	Indications.....	134
F.	La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux.....	137
1.	Généralités.....	137
2.	Les bases théoriques de la TIPARS.....	137
3.	Déroulement de la TIPARS.....	142
4.	Les indications de l'IPSRT .....	146
IV.	Mise en place d'une TIPARS en groupe par visioconférence .....	148
A.	Introduction .....	148
B.	Matériel et méthode.....	149
1.	Objectifs .....	149
2.	Critères d'éligibilité .....	149
3.	Critères de jugement.....	150
4.	Adaptation.....	151
5.	Protocole de la TIPARS en groupe en visioconférence .....	152
C.	Résultats .....	178
1.	Caractéristiques sociodémographiques .....	178
2.	Diagnostiques et comorbidités .....	178
3.	La faisabilité.....	180
4.	L'acceptabilité.....	182
5.	Qualité de vie.....	183
6.	Symptomatologie .....	184
7.	Adhésion au traitement.....	186

8.	Qualité du sommeil.....	187
9.	Autres critères évalués par le questionnaire de satisfaction.....	188
D.	Discussion.....	189
E.	Conclusion .....	192
F.	Résumé .....	193
G.	Abstract .....	194
V.	Annexes .....	195
VI.	Abréviations.....	241
VII.	Références bibliographiques.....	242
VIII.	SERMENT D'HIPPOCRATE .....	271



# I. Les troubles bipolaires

## A. Historique

### 1. Les origines antiques

Mélancolie et manie sont des termes d'origines grecques. Le terme de mélancolie est évoqué dans le « corpus hippocratum » d'Hippocrate environ 400 ans avant Jésus-Christ. La mélancolie désignait un type de folie associé à la bile noire et dont les principales manifestations étaient la peur, l'irritabilité ou encore la tristesse.

Arétée de Cappadoce (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> siècle après JC) semble être le 1<sup>er</sup> à faire la description chez un même patient de manie et de mélancolie (1). Il pensait également que la saisonnalité joue un rôle important dans ce trouble et écrivit dans un de ses ouvrages « Les léthargiques doivent être exposés aux rayons du soleil, car leur maladie est due aux ténèbres ».

Rufus d'Ephèse pense que la mélancolie est avant tout une maladie des humeurs et décrit 3 types de mélancolies : de la tête, de l'hippochondrium et du corps entier.(2)

### 2. Durant la renaissance

Robert Burton, en 1621, dans son ouvrage « l'anatomie de la mélancolie » semble être le 1<sup>er</sup> à utiliser le terme de mélancolie pour définir la dépression. Ainsi semble naître le lien entre manie et dépression.(2)

### 3. Esquirol

Jean-Etienne Esquirol, élève de Pinel, est considéré comme le père de la nosologie française. Il proposa de remplacer le terme de mélancolie par celui de lypémanie afin de désigner la tristesse.

Il parvint à objectiver le caractère héréditaire et saisonnier des pathologies de l'humeur et émit le postulat que dans les zones tempérées, la lypémanie avait tendance à s'aggraver durant l'automne et l'hiver mais à s'améliorer au printemps.(3)

### 4. Wilhelm Griesinger

Psychiatre et interniste allemand, il est l'un des pionniers dans l'identification du lien existant entre manie et dépression en 1845. Il décrit cette dualité comme un cercle avec une alternance régulière entre ces 2 phases. Il complète cette définition en reprenant la notion de saisonnalité (mélancolie durant l'automne et l'hiver ; manie durant le printemps) ainsi qu'en décrivant les cycles rapides.(3)

## 5. Falret et Baillarger

En 1854, Jules Baillarger présentait 6 cas de « folie à double forme » décrite comme la succession de périodes de dépression et d'excitation.(4)

Seulement quelques jours plus tard, Jean-Pierre Falret décrit la « folie circulaire » comme la succession d'un état maniaque, d'un état mélancolique et enfin d'un intervalle libre d'une durée variable et introduit donc le caractère chronique de la maladie. Dans sa description de cette folie circulaire, il émet également l'hypothèse que la pathologie serait plus présente chez les femmes et serait incurable.

Les deux tentèrent de s'attribuer la découverte du trouble bipolaire mais selon Pichot(5), Falret est celui qui a vraiment découvert le trouble bipolaire tel que nous le connaissons depuis sa description dans le DSM-3 en 1980. En effet, ce dernier fut le 1<sup>er</sup> à introduire la notion d'intervalle libre dans sa définition de la maladie. Cependant ce fut le terme de « folie à double forme » qui fut le plus reconnu par les générations françaises futures.

Jules Falret (le fils de Jean-Pierre Falret) mit l'accent sur la durée de la période intercritique et fit la distinction entre « la folie circulaire » à phase d'intervalle court et celle à phase d'intervalle long. De ses travaux il conclue que la maladie se déclare chez l'adulte jeune et qu'elle n'entraîne pas de détérioration cognitive.(4)

## 6. Emil Kraepelin : vers une définition contemporaine du trouble bipolaire

Il est le 1<sup>er</sup> à réunir en 1899 les notions de dépression, de manie et d'état mixte sous une seule et même entité diagnostique qu'est la « folie maniaco-dépressive » dans son ouvrage « compendium der psychiatrie ». Pour Kraepelin la distinction avec la démence précoce repose sur la notion d'évolution par épisodes.

Ainsi la notion d'évolution cyclique était au 1<sup>er</sup> plan, ce qui explique pourquoi la notion de mélancolie d'involution ne fut rattachée à la maladie maniaco-dépressive que dans sa 8<sup>ème</sup> édition. Sur ces mêmes arguments, il pensait que les psychoses du post-partum devaient être inclus dans la définition de la maladie maniaco-dépressive.

Il attachait également une grande importance aux états mixtes car pour lui ils constituaient la preuve de la coexistence de ces deux états dans une même entité diagnostique. Ainsi durant sa carrière, il proposa l'existence de huit différents types d'état mixte, chacun correspondant à la variation de trois fonctions (la pensée, la volonté et l'humeur).

Pour Kraepelin les états dépressifs trouvaient leur origine dans 2 étiologies possibles, majoritairement dans la maladie maniaco-dépressive mais aussi dans les dépressions réactionnelles chez les personnes aux personnalités fragiles.

Dans la 8<sup>ème</sup> édition de son ouvrage, il publie 903 cas de maladie bipolaire et en sort certaines données épidémiologiques :

- Premiers épisodes le plus souvent entre 15 et 20 ans
- Accélération des cycles de la maladie qui se manifeste par des intervalles libres raccourcis et des phases de décompensation plus longues. Cette observation s'appuie sur la théorie du *kindling*(6) initialement appliquée aux épilepsies.

Ces données sont reprises et confirmées par l'auteur anglais E. Slater(7) , ce dernier insistant cependant sur le fait qu'un patient aurait une tendance à rechuter chaque année à la même période et qu'il existerait un intervalle libre ou rythme propre à chaque patient.

### 7. La maladie maniaco-dépressive après Kraepelin

Deux psychiatres français, Paul Camus et Gaston Deny, traduisent en 1907 de façon incorrecte l'« Irresein » de Kraepelin et inventent le terme de « psychose maniaco-dépressive ».(8)

L'existence d'une dichotomie entre la maladie maniaco-dépressive et la démence précoce a soulevé plusieurs problèmes.

Tout d'abord la notion de diagnostic différentiel, qui a conduit Kurt Schneider à évoquer en 1939 dans son ouvrage « klinische psychopathologie » les symptômes de premier rang considérés comme pathognomoniques de la schizophrénie. Cette théorie est ébranlée par Rosen(9) qui a réussi à démontrer que ces symptômes peuvent également se retrouver chez les patients souffrant de trouble bipolaire bien qu'ils soient en effet plus souvent observés et d'intensité plus sévère dans la schizophrénie.

Ensuite la notion de « psychoses cycloïdes intermédiaires » a conduit aux travaux de Leonhard, Wernicke et Kleist qui ont permis la mise en place d'une classification des psychoses endogènes complexes. Leonhard a proposé une classification des psychoses endogènes en 4 catégories possibles :

- Les psychoses phasiques
- Les psychoses avec décompensation brutale et aiguë sans symptôme résiduel en inter critique
- Les schizophrénies non systématisées avec évolution fréquente vers un état résiduel modéré
- Les schizophrénies systématisées avec évolution vers un état résiduel sévère

Ces travaux ont ensuite été repris par les travaux de Jules Angst et de Carlo Perris qui ont démontré que la dépression unipolaire et les troubles bipolaires constituaient 2 entités différentes et qu'elles différaient sur plusieurs points : les caractéristiques génétiques, le sex-ratio, la personnalité pré-morbide et l'évolution.(3)

## 8. Evolution de la nosographie dans le DSM et la CIM

Ce n'est qu'à partir du DSM-3 en 1980 que la distinction entre unipolaire et bipolaire est clairement officialisée dans les classifications, sous le terme de « troubles affectifs » alors que dans les versions précédentes ces troubles étaient réunis sous le terme de « maladie maniaco-dépressive ». Les troubles ne sont plus définis par leurs causes, ce qui permet au DSM de s'éloigner des théories analytiques afin de devenir seulement descriptif.

L'apparition de la notion de trouble bipolaire type 1, trouble bipolaire type 2 et trouble cyclothymique remonte à la CIM-10 et au DSM-4.

Dans ces ouvrages le trouble bipolaire type 1 est défini comme la présence d'au moins un épisode maniaque et éventuellement d'un ou plusieurs épisodes dépressifs. Il est important de noter que le critère d'hospitalisation ne fait plus partie des critères nécessaires au diagnostic, qu'il n'est plus nécessaire d'avoir fait un épisode dépressif mais aussi qu'un patient ayant seulement des phases maniaques n'est pas considéré comme un patient unipolaire mais bel et bien bipolaire.

Le trouble bipolaire type 2 se définit quant à lui comme la présence d'au moins un épisode hypomaniaque avec au moins un épisode dépressif caractérisé. Il faut garder à l'esprit que la notion d'hypomanie possède des contours flous. En effet les patients en phase hypomaniaque n'ont que rarement recours au soin et le diagnostic d'hypomanie via les hétéro ou auto-questionnaires restent peu fiables car ils dépendent essentiellement de l'insight du patient(10)

Le trouble cyclothymique correspond à une alternance entre des phases subsyndromiques de dépression et d'hypomanie. Un patient sur deux, soit 50%, souffrant de cyclothymie développera un trouble bipolaire type 1 ou 2.(10)

La notion d'épisode mixte a également été remaniée dans la 5<sup>ème</sup> version du DSM. Dans le DSM-4, l'épisode mixte répondait à la fois aux critères d'épisode dépressif caractérisé et à ceux de l'épisode maniaque sur une durée de 7 jours. Dans le DSM-5, les notions d'épisodes hypomaniaque, maniaque ou dépressif avec caractéristiques mixtes permettent d'affiner le diagnostic.

Les critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque ou maniaque avec caractéristiques mixtes du DSM-5 sont :

- A. Critères diagnostiques nécessaires pour réaliser un épisode hypomaniaque ou maniaque sont présents et au moins trois des symptômes suivants sont présents quasiment tous les jours :
1. Prédominance de la dysphorie ou de l'humeur dépressive.
  2. Diminution de l'intérêt ou du plaisir dans toutes, ou presque toutes, les activités.
  3. Ralentissement psychomoteur quasiment tous les jours.
  4. Fatigue ou perte d'énergie.
  5. Idées de dévalorisation ou culpabilité excessive ou inadaptée (pas seulement les reproches ou la culpabilité d'être malade).
  6. Idées récurrentes de mort (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans ou avec scénario en place ou tentative de suicide.

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif avec caractéristiques mixtes du DSM-5 sont :

- A. Au moins trois des symptômes hypomaniaque/maniaque sont présents quasiment tous les jours et toute la journée lors d'un épisode dépressif :
1. Humeur élevée, expansive
  2. Idées de grandeur
  3. Plus grande communicabilité ou envie de parler
  4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent
  5. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
  6. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
  7. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).

## B. Epidémiologie du trouble bipolaire

Le trouble bipolaire est un trouble chronique, fréquent et grave. C'est un problème majeur de santé publique.

### 1. Caractéristiques socio-démographiques des patients bipolaires

Le trouble bipolaire est une pathologie qui touche toutes les classes sociales même s'il fut un temps considéré comme plus fréquent dans les classes socio-économiques favorisées.

Dans une revue de la littérature de 2003, Tsuchiya et al. ont trouvé un sex-ratio d'environ un homme pour une femme. Ils ont également montré que l'ethnie n'est pas un facteur de risque. De plus ces dernières années le rôle de l'environnement urbain en tant que facteur de risque de bipolarité questionne les chercheurs.(11)

La maladie bipolaire est une pathologie de l'adulte jeune, se déclarant généralement entre 17 et 40 ans.(12) L'âge du premier épisode semble varier en fonction des zones géographiques. Aux Etats-Unis le trouble se déclarerait plus jeune qu'en Europe, à l'âge médian étant de 20 et 29 ans respectivement(13). Les patients déclarant un trouble bipolaire plus jeune sont ceux chez qui le délai diagnostique et la mise en route d'un traitement est le plus long mais, qui ont le plus de comorbidité anxieuse et dépressive et ceux qui auront tendance à avoir des épisodes dépressifs plus sévères(14).

Selon une étude récente, il semblerait qu'il y ait plutôt 2 pics d'âge de déclenchement de trouble bipolaire, un compris entre 15 et 24 ans et un second entre 45 et 54 ans.(15)

### 2. Un trouble fréquent : prévalences du trouble bipolaire

La prévalence du trouble bipolaire varie selon les critères retenus. La World Mental Health Survey Initiative (WMHSI) a estimé la prévalence vie entière à 2.4% et la prévalence à un an à 1.5% pour l'ensemble du spectre bipolaire. Au sein de ces troubles bipolaires les formes atténuées sont les plus fréquentes avec une prévalence vie entière estimée à 1.4%, alors que celle-ci est de 0.6% dans le TB1 et de 0.4% dans le TB2.

Hirschfeld et al.(16) ont utilisé le Mood Disorder Questionnaire (MDQ)(17) en population générale afin d'évaluer la prévalence du trouble bipolaire selon les critères diagnostiques du DSM-4. Ils ont retrouvé une prévalence du trouble bipolaire de 3,7% au sein d'une population de 85358 personnes.

Ces chiffres sont proches de ceux retrouvés lors de la Singapore Mental Health Study qui a recensé 69.5% de sa population, soit environ 5600000 personnes, entre 2016 et 2018. Dans cette population, la prévalence du spectre bipolaire était de 3,1%, celle du trouble bipolaire (type 1 et 2) d'environ 1,6% et celle des formes subsyndromiques de trouble bipolaire de 1,6%.(18)

Cette prévalence augmente lorsqu'elle est évaluée chez les omnipraticiens (3.7%) et encore davantage chez les spécialistes (15%).(19)

Les définitions du trouble bipolaire étant évolutives, il est légitime de se poser la question d'éventuelles erreurs diagnostiques. Ainsi pour certains auteurs, le trouble bipolaire aurait tendance à être surdiagnostiqué comme dans l'étude de Phelps(20) alors que pour d'autres auteurs(21) le trouble serait sous diagnostiqué notamment parce que les formes atténuées ne seraient pas toujours diagnostiquées.

### 3. Un trouble chronique

Les patients bipolaires souffrent d'une diminution de la quantité mais aussi de la qualité de vie. Les patients souffrant de TB1 passeront 53,3% de leur vie asymptomatique, 31,9% avec des symptômes dépressifs, 8,9% avec une symptomatologie hyperthymique et 5,9% en phase mixte. Les patients avec un TB2 passeront quant à eux respectivement 46,1%, 50,3%, 1,3% et 2,3% en phase asymptomatique, en phase dépressive, en phase hypomaniaque et maniaque ou enfin en phase mixte. (22–24)

L'altération de la qualité de vie est également plus marquée chez les patients bipolaires en phase euthymique qu'en population saine(25–27). Ils présentent notamment une moindre qualité de vie lors du passage de l'échelle SF-36, une altération de la compréhension et de la communication, prennent moins soin d'eux et ont des difficultés dans les relations interpersonnelles. (26)

En 2020, Tsuboi et al.(28) ont identifié 8 facteurs associés à la non rémission symptomatique :

- Le sexe féminin
- L'âge jeune
- L'absence d'emploi
- Le faible niveau de fonctionnement social
- L'absence de traitement par lithium
- La prise en charge par les antidépresseurs
- Les comorbidités addictives (alcool et toxiques)
- Le trouble bipolaire à cycle rapide

### 4. Un trouble récurrent

La sévérité ainsi que le pronostic dépendent en partie de l'important taux de rechute d'environ 50% durant l'année suivant le diagnostic, de 60% environ à 2 ans et de 10-73% à 5 ans malgré une bonne observance thérapeutique(29). Seulement 67% des patients pourront prétendre à la rémission. En effet après le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> traitement des phases aiguës les taux de réponse sont respectivement estimés à 36,8%, 30,6%, 13,7%, et 13,0% (30,31).

Entre un quart et un cinquième des patients (19-25%) présentent un risque de récurrence annuelle sous traitement, ce taux est compris entre 23% et 40% chez les sujets sans traitement(32).



Le facteur principal de rechute des épisodes dépressifs ou maniaques est l'inobservance thérapeutique(33).

Les facteurs associés au risque de récurrence sont les suivants :

- L'âge de début précoce(34)
- La présence de caractéristiques psychotiques(35)
- La présence de cycles rapides(32)
- Un nombre élevé et fréquent d'épisodes antérieurs(36)
- L'existence d'une comorbidité anxieuse ou addictive(29,37)

Dans une étude suivant 1130 patients de 1990 et 2015, Tondo et al.(38) ont retrouvé une durée moyenne de 5,2 mois pour les épisodes dépressifs contre 3,5 mois pour les épisodes maniaques ou hypomaniaques. Ils n'ont pas noté de différence significative dans la durée des épisodes thymiques en fonction du sous-groupe de bipolarité. Ils ont également remarqué que les différents sous-groupes avaient des fréquences de décompensation différentes, elles suivaient l'ordre suivant : TB avec caractéristiques psychotiques > TB1 > TB2 > TB avec caractéristiques mixtes.

#### 5. Un trouble aux conséquences graves : les handicaps liés au trouble bipolaire

L'échelle QoL.BD (Quality of Life for Bipolar Disorder)(39) a été créée afin d'évaluer la qualité de vie et le retentissement du handicap lié au trouble bipolaire. Les patients ont ainsi identifié plusieurs domaines dysfonctionnels dans leur fonctionnement comme par exemple le sommeil, la cognition, l'estime de soi, l'indépendance, le travail ou encore l'éducation.

D'après la Global Burden of Disease Study (GBDS) le trouble bipolaire occuperait le 16<sup>ème</sup> rang en tant que cause d'invalidité dans le monde dans la population générale(40) et il serait même la 6<sup>ème</sup> cause d'invalidité chez les 10-24 ans(41).

Le coût annuel des soins par patient bipolaire serait estimé entre 1904 et 33090 dollars américains dans le monde(42).

Les personnes souffrant de troubles bipolaires sont sujettes à la stigmatisation et à la discrimination au quotidien(43). Cette stigmatisation est un véritable fléau car les patients partageraient les mêmes croyances, ce qui participerait en partie à la non acceptation du diagnostic(44) mais aussi à la « internalized stigma »(45) à l'origine d'une diminution de l'estime de soi et à une auto-inhibition des comportements sociaux (notamment professionnel et scolaire). Dans l'étude européenne GAMIAN regroupant 13 pays, 21,7% des patients témoignaient d'un niveau intermédiaire à élevé d'auto-stigmatisation et 71,6% ressentait une discrimination extérieure de modérée à élevée.



Enfin selon Giordana(46), il existerait 3 types de représentations sociales négatives concernant les malades psychiatriques:

- La dangerosité et la violence des malades mentaux (repris par les médias) alors que seulement 25% des patients commettent des actes médicaux-légaux(47)
- L'imprévisibilité
- La perception infantile du monde par les malades

Les patients souffrant de troubles bipolaires sont également handicapés dans le domaine du travail, ils auraient tendance à avoir une productivité plus faible, à avoir un nombre plus élevé de jours d'absentéisme, à plus être au chômage et à être moins bien rémunérés et reconnus dans leur travail en termes de poste obtenu(48). Environ 50% des patients bipolaires seraient inactifs et seulement 16% auraient un emploi stable à temps plein alors que près de 60% d'entre eux seraient aptes à travailler. Ce faible taux d'emploi, en plus des handicaps liés au trouble bipolaire, semble expliquer en partie pourquoi 55% des patients présentent des difficultés financières.(47)

Enfin leur vie sentimentale semble également être perturbée, ils seraient 32% à être célibataires contre 15% en population générale et seraient plus sujets au divorce (57-73%)(49).

Bien heureusement le trouble bipolaire semble également être associé à de meilleures compétences dans certains domaines, notamment en ce qui concerne leur créativité(50). Nombre de personnages célèbres souffraient ainsi de trouble bipolaire, parmi lesquels on peut retrouver Charles Dickens, Vincent Van Gogh ou encore Winston Churchill.

La mortalité et les comorbidités du TB seront discutées plus loin.

## C. Les facteurs de risque

### 1. La part génétique

Le trouble bipolaire est certainement le trouble psychiatrique avec la plus forte composante génétique avec une part de l'hérédité estimée entre 58-85%. La participation de l'environnement dans le déclenchement du trouble bipolaire est quant à elle estimée à hauteur d'environ 40%(51,52).

Il reste toutefois compliqué, et ce même après la réalisation de nombreuses analyses de liaison (ou linkage) et d'études d'association, d'appliquer les règles de la génétique moléculaire habituellement utilisée pour les maladies rares avec hérédité mendélienne. Chez les jumeaux monozygotes, il existerait entre 40 et 70% de concordance concernant le critère de bipolarité alors que chez les jumeaux dizygotes le taux de concordance serait seulement de 5%. Pour les personnes ayant un parent au 1<sup>er</sup> degré souffrant de trouble bipolaire, il y a une prévalence vie entière de déclencher un trouble bipolaire de 5 à 10%.(53–55)

#### a) *L'analyse des gènes candidats*

Une des premières étapes a été la recherche de l'implication de gènes candidats dans la survenue d'un trouble bipolaire. Pour cela, ils recherchaient la présence de certains gènes impliqués dans des processus physiologiques connus (selon le fonctionnement d'une molécule, d'une voie thérapeutique impliquée par un traitement...) chez les personnes bipolaires. De nombreux gènes ont ainsi pu être identifiés comme SLC6A4, COMT, BDNF, DISC1...(56)

Le gène qui a été le plus étudié est probablement le SLC6A4 (codant pour un transporteur plasmique de la sérotonine). Il a été démontré que ce gène est fréquemment associé à un polymorphisme, que cela soit une insertion ou une délétion, de 43 nucléotides. S'est alors posé la question de savoir si le polymorphisme avec insertion ou celui avec délétion était lié au trouble bipolaire. Les résultats obtenus dans les différentes études sont divergents mais une méta-analyse a permis d'identifier qu'il existait un RR=1.12 en présence de l'allèle court.

De ce fait même si certains polymorphismes de gènes candidats ont pu être explorés, voire pour certains quasiment identifiés comme facteur de risque de déclencher un trouble bipolaire, il faut garder à l'esprit qu'ils n'ont qu'une faible influence et qu'ils ne peuvent pas à eux seuls expliquer la survenue de la maladie.

#### b) *L'analyse de liaison pangénomique*

Les recherches portant sur l'analyse de gènes candidats étant faiblement concluantes et en raison de l'avancée des techniques d'exploration du génome, des recherches de liaison pangénomique ont été mises en place.

Dans ces études, la recherche était indépendante de toute hypothèse physiopathologique et cherchait à identifier chez des membres d'une même famille les variations de gènes les plus fréquemment retrouvées chez les individus bipolaires.

Une fois de plus les résultats obtenus dans les différents travaux de recherche étaient divergents et ce n'est qu'après la réalisation de 2 méta-analyses que les premiers résultats viables sont apparus.

La première méta-analyse(57) ne retrouvait pas de lien statistiquement significatif entre certains gènes et le trouble bipolaire mais suggérait néanmoins une forte association en ce qui concerne les régions 9p22-p21, 10q21-q22 et 14q24-q32.

La deuxième méta-analyse(58) a réussi à identifier des régions statistiquement liées au trouble bipolaire, à savoir les régions 6q16-q21 et 8q24.

Ces résultats démontrent bien l'hétérogénéité phénotypique possible des troubles bipolaires et a démontré la nécessité de réaliser des études chez des groupes de patients plus homogènes.

Etain et al.(59,60) ont réalisé par la suite une analyse de liaison pangénomique chez des patients souffrant d'une forme précoce de bipolarité et ils ont identifié une variation fréquente du gène SNAP25 (2q14). Cette variation serait spécifique des formes précoces de trouble bipolaire.(61)

### *c) L'étude d'association pangénomique*

Les études d'association, encore appelées Genome-Wide Association Studies (GWAS), sont des études menées en population générale et cherchant à identifier les variations de gènes rencontrées plus souvent chez les sujets malades.

Des résultats en grande quantité ont été obtenus et le consortium psychiatrique international des GWAS a été créé (PGC) afin de traiter ces informations.

Le PGC a réalisé une analyse comportant 34 polymorphismes et celle-ci a retrouvé 2 gènes liés au trouble bipolaire : CACNA1C et ODZ4. Leur présence est associée à un RR=1.14 de trouble bipolaire et donc à un faible effet.

Une seconde étude(62) a été menée par le PCG afin d'identifier des gènes impliqués dans la schizophrénie et le trouble bipolaire. Ils ont pour cela calculé un score génétique global en incluant l'ensemble des variations alléliques retrouvées. Ils ont retrouvé un score génétique global à la fois chez les patients schizophrènes et chez les patients bipolaires. Ce résultat permet de confirmer le caractère polygénique de ces deux maladies et permet également de démontrer qu'elles partagent des variations génomiques communes.

### *d) L'analyse de remaniement chromosomique*

Elle correspond à l'étude des CNV ou Copy Number Variation, c'est-à-dire des duplications ou délétions de séquences du génome. Ces analyses sont plus précises que les méthodes précédemment citées car elles permettent d'identifier, à partir d'un ou de différents gènes identifiés, les variations correspondantes.

Ces analyses ont permis de retrouver des remaniements chez les patients souffrant de schizophrénie(63) et de trouble du spectre autistique(64), cependant les

résultats obtenus pour le trouble bipolaire sont à l'heure actuelle discordants. Il semble cependant que le trouble bipolaire à début précoce soit lié à des CNV plus fréquentes.

## 2. Les facteurs de risques prénataux et périnataux

### a) *Les infections*

Une revue de la littérature réalisée par Barichello et al.(65) retrouve des résultats discordants concernant 10 agents pathogènes (HSV-1 et 2, EBV, CMV, BDV, HHV-6, VZV, coronavirus, influenza et *T. gondii*), ce qui n'a pas permis de démontrer l'existence d'un lien entre ces infections et le trouble bipolaire.

Cependant, deux récentes revues de la littérature(66,67) portant sur *Toxoplasma gondii* ont retrouvé un lien statistique et ces résultats semblent en lien avec d'autres recherches étudiant les modifications physiologiques induites par le pathogène.

### b) *Le tabagisme, le stress psychologique maternel et prématurité*

Dans une revue de la littérature réalisée par Marangoni et al.(68), il n'a pas été retrouvé de lien statistique entre tabagisme maternel ou le stress psychologique maternel et le développement d'un trouble bipolaire.

Dans cette même revue, la prématurité est retrouvée comme facteur de risque de bipolarité. Ainsi un nouveau-né < 32 semaines d'aménorrhée (SA) a 7 fois plus de risque de souffrir de trouble bipolaire plus tard, et un nouveau-né entre 32 et 36 SA aura un risque relatif multiplié par 3.

### c) *Les complications obstétricales*

Scott et al.(69) n'ont retrouvé aucun lien significatif entre bipolarité et complications dans leur revue de la littérature réalisée en 2006.

## 3. Les facteurs de risque postnataux

### a) *Maltraitance durant l'enfance*

Barolleteo et al. ont identifié la maltraitance infantile comme facteur de risque de trouble bipolaire.

Ils s'appuient notamment sur une méta-analyse réalisée par Palmier et al.(70) qui retrouve les abus physiques, sexuels et émotionnels durant l'enfance mais aussi la négligence physique et psychique des parents comme facteurs de risque de développer un trouble bipolaire. Parmi l'ensemble de ces éléments, il semblerait que le critère associé au plus fort risque (risque relatif x4 par rapport au groupe témoin) soit l'abus émotionnel.

Ils ont également conclu que la maltraitance infantile est associée avec des épisodes thymiques plus fréquents et plus sévères, un âge plus précoce de début de

maladie, une augmentation du risque de suicide et à plus de comorbidités addictives. (71,72)

### *b) Stress psychologique et événements de vie*

Bien que dans la majorité des maladies psychiatriques les stress au long cours et les événements de vie importants occupent une place importante en tant que facteurs de risque (73,74), dans le trouble bipolaire il n'est toujours pas démontré que ces éléments puissent déclencher un trouble en l'absence d'antécédents familiaux ou de vulnérabilité biologique.(3)

Dans une étude menée par Miller et al.(74), il a été trouvé que les patients ayant vécu un événement traumatisant ont retrouvé généralement l'euthymie après une durée trois fois plus longue que les sujets sans événement traumatisant.

Les rythmes sociaux semblent quant à eux avoir une influence plus marquée sur les décompensations maniaques (75) et les événements de vie entraînant une perturbation de ces rythmes pourraient être plus influents que des événements de vie graves n'entraînant pas de perturbation des rythmes sociaux (76). Ainsi dans leur revue de la littérature, Tsuchiya et al.(11) démontrent une augmentation du risque d'apparition d'un trouble bipolaire dans les 6 mois suivant un événement de vie important (même si aucun lien de causalité n'existe). Parmi les événements de vie ayant le plus de répercussion sur l'apparition d'épisodes thymiques, la naissance d'un enfant a beaucoup plus d'impact (risque de développer une bipolarité dans les 3 mois augmenté chez la femme) que la perte précoce d'un parent.

### *c) Les abus de substance*

Dans une méta-analyse et revue de la littérature réalisée par Gibbs et al.(77), le cannabis est apparu être un facteur de risque de développer un trouble bipolaire avec un risque relatif multiplié par 5 après élimination de tout facteur confondant et il semblerait que ce risque relatif soit dose dépendant. (78) Cependant on peut se poser la question de savoir si le cannabis est un réel facteur de risque précédent l'apparition du trouble bipolaire ou si les consommations de cannabis sont utilisées par les patients au titre d'automédication afin de calmer certains prodromes ou signes infracliniques. (79) Cette théorie expliquerait une relation de causalité bidirectionnelle entre ces deux troubles.

Certaines études de cohorte ont tenté de trouver un lien entre consommation d'opioïdes, cocaïne ou autres toxiques avec le déclenchement d'un trouble bipolaire et bien que certaines de ces études puissent suggérer un lien, leur faible nombre et puissance ne permettent pas à l'heure actuelle d'arriver à de telles conclusions.

Il faut toutefois noter que les troubles bipolaires, les troubles de l'usage ou d'abus de substance partagent des facteurs de risque communs (80,81), tel que la maltraitance durant l'enfance par exemple (71,74,82).

#### 4. L'interaction gène-environnement

Comme vu précédemment, le trouble bipolaire trouve ses origines à 60% dans la génétique et à 40% dans l'environnement. Cependant c'est avant tout l'interaction entre les gènes et l'environnement qui conduira à l'émergence d'un trouble bipolaire. Le schéma suivant illustre ces interactions.(83)

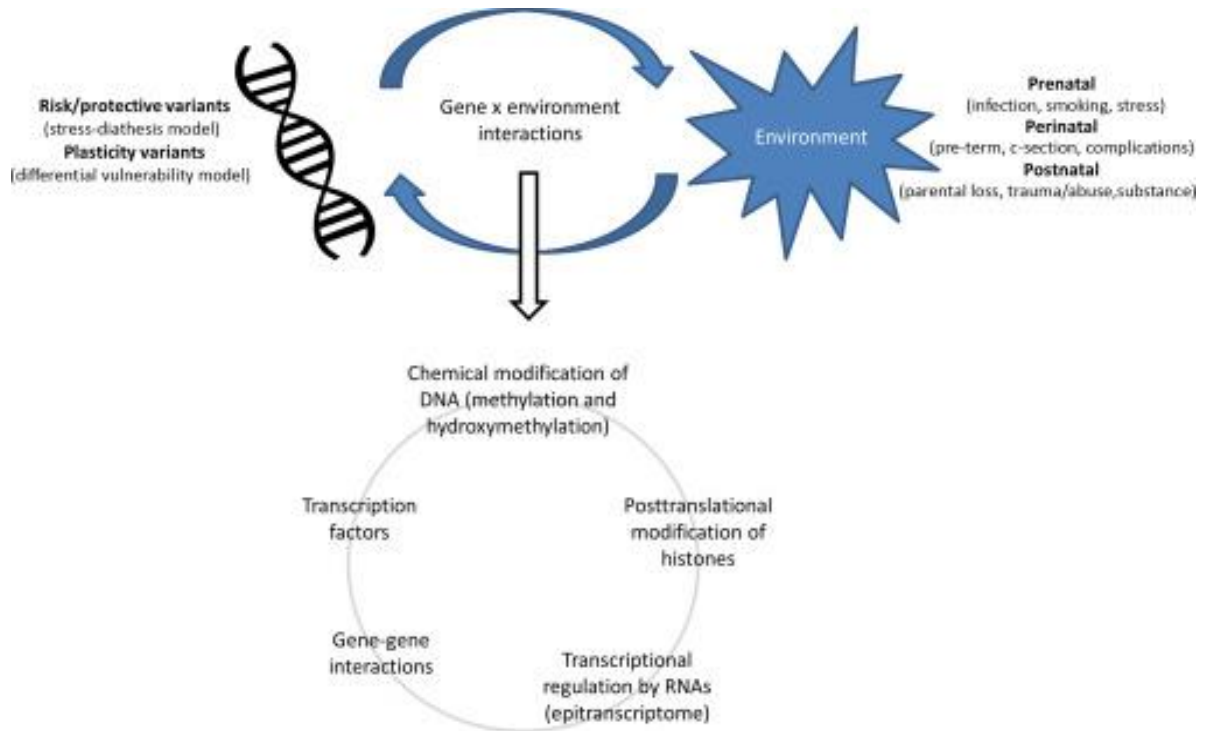


Figure 1 : interaction gène-environnement et implications au niveau génétique, d'après Fries et al.(83)

Certains auteurs tentent de relier certains événements de vie à des modifications précises de l'ADN. A titre d'exemple, il semblerait que l'allèle BDNF-Met soit influencé par les abus sexuels dans l'enfance. Cette interaction engendrerait des troubles bipolaires plus sévères et chroniques (84) tandis que *Toxoplasma gondii* influencerait plutôt la transcription du *Single Nucleotid Protein* TLR2 et cette interaction exposerait à un risque accru de développer un trouble bipolaire. (85)

## D. Clinique

### 1. Retard diagnostic

Mantere et al.(86) retrouvent un retard diagnostic moyen de 8 ans pour le trouble bipolaire. Dans cette même étude, 26% des troubles bipolaires type 1 et 58% des troubles bipolaires type 2 n'avaient jamais été hospitalisés, ce qui peut contribuer à ce retard diagnostic. Dans l'étude réalisée par Lish et al.(87) un tiers des patients (34%) ont reçu le diagnostic de bipolarité après 10 ans d'évolution de la maladie, ce chiffre est également retrouvé par Suppes et al.(88)

Howes et al.(89) ont cherché à identifier les raisons pouvant expliquer ce retard diagnostic. L'épisode inaugural étant dans la majorité des cas de polarité dépressive, le diagnostic erroné de dépression unipolaire est souvent retenu. Cette phase dépressive est ensuite suivie de plusieurs années marquées de symptomatologie subsyndromique, telle que des récives dépressives, de l'irritabilité ou de variations d'humeur entre symptomatologie dépressive et courtes phases d'hyperthymie. Il faut également noter que ces phases d'hyperthymie peuvent passer inaperçues, les patients ne consultant que rarement pour une symptomatologie hypomaniaque.

Selon Lish et al.(87) 48% des patients voient au moins 3 praticiens avant de recevoir le bon diagnostic et 10% d'entre eux ont consulté au moins 7 psychiatres.

Ce retard diagnostic est à l'origine du retard à la mise en place d'un traitement adapté et de ce fait à une moins bonne réponse thérapeutique(90) mais aussi à une morbidité accrue(91,92). Dans une étude réalisée par Ghaemi et al.(93) étudiant les conséquences sur le trouble bipolaire d'un traitement à tort pour dépression unipolaire, 55% des patients ont déclenché un épisode hypomaniaque ou maniaque et chez 23% d'entre eux est apparu ou s'est aggravé un trouble bipolaire à cycle rapide.

### 2. Les classifications du trouble bipolaire

#### a) *Diagnosics and Statistical Manua of mental disorder (DSM-5)(94)*

Depuis 2013, il existe une 5<sup>ème</sup> version du manuel diagnostic et statistique des maladies mentales. Ce dernier tente de définir chaque diagnostic grâce à des critères définis et d'être au plus proche des connaissances actuelles de la maladie.(95)

Les troubles bipolaires sont rassemblés dans le chapitre C. Ci-dessous se trouvent les différentes catégories diagnostiques des troubles bipolaires.

## 296. Troubles bipolaires et troubles connexes

**Trouble bipolaire de type 1** (au moins un épisode maniaque et élimination des diagnostics différentiels)

**Trouble bipolaire de type 2** (au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif, absence d'antécédent d'épisode maniaque, élimination des diagnostics différentiels)

**Trouble cyclothymique** (présence subsyndromique de périodes hypomaniaques ou dépressives plus de 50% du temps sur une période supérieure à 2 ans)

**Trouble bipolaire associé à une autre affection médicale**

**Trouble bipolaire dû à un abus de substance**

**Trouble bipolaire non classé ailleurs**

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé selon le DSM-5 sont :

- A. Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. Remarque : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement attribuables à une autre condition médicale.
1. Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne (p. ex., se sent triste, vide, désespérée) ou observée par les autres (p. ex., pleure). (Remarque : Chez les enfants et les adolescents, peut être une humeur irritable.)
  2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
  3. Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (p. ex., changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (Remarque : Chez les enfants, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.)
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
  9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.



- B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
- D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

Les critères diagnostiques de l'épisode maniaque selon le DSM-5 sont :

- A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.
- B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).
  - Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
  - Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  - Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
  - Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
  - Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
  - Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
  - Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
  - Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.
- D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères diagnostiques de l'épisode hypomaniaque selon le DSM-5 sont :

- A. Une période nettement délimitée, d'au moins 4 jours consécutifs, d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable, et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie, de persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté, ont représenté un changement notable par rapport au comportement habituel et ont été présents à un niveau significatif :
  - 1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
  - 2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  - 3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
  - 4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
  - 5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
  - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
  - 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffèrent de celui de la personne hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et le changement dans le fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il y a des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque (et non hypomaniaque).
- F. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue prêtant à abus, médicament, ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

*b) CIM-10(94)*

La 10<sup>ème</sup> version de la classification internationale des maladies a été publiée par l'OMS en 1992. Elle est la première version dans laquelle le terme de troubles bipolaires est présente, ils étaient jusque-là retrouvés dans la rubrique « psychoses affectives ».

Il faut noter qu'à l'inverse du DSM-5, la CIM-10 isole l'hypomanie et la manie unipolaire dans des entités diagnostiques différentes du trouble bipolaire. Les troubles affectifs bipolaires sont réunis dans le chapitre F3 et doivent comporter au moins un épisode hyperthymique et un épisode hypothyrique.

Ci-dessous se trouvent les critères diagnostics de l'hypomanie, de la manie et des troubles bipolaires.

### **F30.0 Hypomanie**

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

### **F30.1 Manie sans symptômes psychotiques**

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

### **F30.2 Manie avec symptômes psychotiques**

Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.

### **F31 Trouble affectif bipolaire**

Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (F31.8). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (F34.0).

**F31.0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque**

Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

**F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques**

Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous F30.1), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

**F31.4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques**

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère sans symptômes psychotiques (F32.2), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

**F31.5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques**

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère avec symptômes psychotiques (F32.3), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

**F31.6 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte**

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte bien documenté, et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs. À l'exclusion de : épisode affectif mixte isolé (F38.0).

**F31.7 Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission**

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté, et au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte), mais sans aucune perturbation significative de l'humeur, ni actuellement, ni au cours des derniers mois. Les rémissions sous traitement prophylactique doivent être classées ici.

**F31.8 Autres troubles affectifs bipolaires**

Épisodes maniaques récurrents

Trouble bipolaire type 2

### c) *Dichotomie unipolaire-bipolaire*

De nos jours certains auteurs ont tendance à multiplier les formes cliniques, on les nomme les *plitters* en opposition aux *lumpers* qui ont tendance à regrouper les maladies en grands ensembles psychopathologiques. Afin de faire face à ces problèmes de classification, il s'est avéré utile de créer la notion de spectre bipolaire qui prend en considération les endophénotypes et phénotypes.(3)

### d) *Le spectre bipolaire*

En médecine, la notion de spectre rassemble différents tableaux cliniques partageant une base génétique commune.

Cette notion a été reprise par Akiskal et Pinto(96) en 1999 pour l'appliquer aux troubles bipolaires. Ils proposent ainsi la définition suivante pour caractériser le spectre bipolaire :

- Trouble bipolaire type 1 = manie
- Trouble bipolaire type 1 ½ = dépression + hypomanie prolongée
- Trouble bipolaire type 2 = dépression + épisodes hypomaniaques
- Trouble bipolaire type 2 ½ = dépression + cyclothymie
- Trouble bipolaire type 3 = dépression + virage hypomaniaque sous traitement
- Trouble bipolaire type 3 ½ = variation de l'humeur + abus de substance (alcool ou autre toxique)
- Trouble bipolaire type 4 = dépression + hyperthymie

D'après Judd et Akiskal(97) , la prévalence du spectre bipolaire pourrait atteindre 6% de la population générale. Ce taux élevé de prévalence est à interpréter avec méfiance car il existe un risque de surdiagnostic et d'utilisation excessive de traitements médicamenteux. La notion de spectre bipolaire pourrait néanmoins permettre de réduire de délai diagnostic chez les patients réellement bipolaires.(98)

Hede et al.(99) retrouvent dans leur revue de la littérature qu'il n'est à l'heure actuelle pas possible de déterminer une prise en charge médicamenteuse adéquate pour les patients du « spectre bipolaire ».

Dans sa dernière édition, le DSM inclue les patients présentant des symptômes de bipolarité sans toutefois atteindre les critères nécessaires pour le trouble bipolaire dans la catégorie diagnostique « Troubles reliés (trouble cyclothymique et autre trouble bipolaire) ».(100)

### e) *Le modèle du « staging » (stades évolutifs) extrapolé aux troubles bipolaires*

Le concept de staging permet de définir le profil évolutif d'une maladie, en partant des sujets à risque (stade 0) jusqu'aux formes sévères de la maladie (stade 4). L'objectif du staging repose en l'identification de personnes à risque ou subsyndromiques afin de pouvoir leur proposer des stratégies de prévention et éventuellement de prise en charge précoce. Cette nouvelle approche de la maladie bipolaire pourrait permettre d'éviter le passage au stade suivant de la maladie. Plusieurs auteurs ont proposé des modèles de staging et les plus récents incluent généralement des paramètres paracliniques.(101–103)

Notre connaissance encore trop partielle de la physiopathologie des pathologies mentales et l'absence de marqueurs biologiques clairement identifiés (104,105) compliquent l'application du staging en psychiatrie (notamment pour le stade 0).

Scott et al.(106) ont proposé un modèle de staging dans lequel les individus « bipolaires à risque » avaient une des caractéristiques suivantes : hypomanie ou cyclothymie avec antécédent de dépression ou dépression avec antécédent familial de trouble bipolaire. Dans cette population, le taux de transition vers un trouble bipolaire à 18 mois est compris entre 22 à 25% alors qu'il n'est que de l'ordre de 1% dans la population contrôle.

### 3. *La notion de polarité dominante et de polarité inaugurale*

Bien que la définition des troubles bipolaires semble se préciser progressivement, il ne figure toujours pas dans celle-ci la notion de polarité dominante ou de polarité d'entrée en maladie.

Entre 52 et 67% des personnes souffrant d'un trouble bipolaire type 1 auraient un épisode inaugural avec symptomatologie dépressive(107–109). Ceci conduit à un retard diagnostic mais aussi à l'instauration d'un traitement inadapté. De plus chez les patients bipolaires, le ratio (jour de dépression)/(jour de hypomanie ou manie) serait de 3(22).

Il a donc été proposé de donner une définition de la polarité dominante(110) : la polarité dépressive dominante (PDD) se définit par une majorité (2/3) de phase dépressive et inversement pour la polarité maniaque dominante. Avec cette définition, 60% des troubles bipolaires sont à polarité dépressive dominante et 40% sont à polarité maniaque dominante.(111) On sait également que polarité dominante et polarité inaugurale sont intimement liées. Ainsi on sait qu'un patient rentrant dans la maladie bipolaire avec une phase dépressive aura plus de chance d'être à PDD et ainsi de décompenser plus souvent sur une polarité dépressive.

Il a également été démontré que les PDD sont associées à une augmentation du risque suicidaire, à un risque accru de cycles rapides et à un plus gros risque de comorbidité anxieuse et de mésusage d'alcool(108,108,109,112).

Il paraît donc indispensable d'identifier certains indices de bipolarités afin de permettre la mise en place d'une stratégie de traitement personnalisé le plus rapidement possible.

#### 4. Les indicateurs de trouble bipolaire dans la dépression majeure

Certains symptômes caractéristiques mais non pathognomoniques de dépression bipolaire ont ainsi été proposés par Kaye en 2005(113). Ces caractéristiques peuvent se regrouper en différentes catégories et concerner :

- Les caractéristiques de l'épisode en cours ou d'épisodes antérieurs : Caractéristiques atypiques (avec hypersomnie, prise de poids...), la labilité de l'humeur, le caractère saisonnier des épisodes, la notion d'épisodes dépressifs récurrents (>3), un virage maniaque/hypomaniaque sous antidépresseurs, des épisodes dépressifs brefs (<3 mois), un épuisement de l'effet antidépresseur ou encore une dépression avec caractéristiques mixtes
- Les antécédents et caractéristiques du patient : son histoire familiale, un âge inférieur à 25 ans lors du premier épisode dépressif, la survenue d'un état dépressif dans les suites d'un post partum, la notion de comorbidités addictives ou encore la présence de caractéristiques psychotiques dans un épisode dépressif chez un patient âgé de moins de 35 ans.

Bien que ces éléments puissent aiguiller le praticien à faire un diagnostic de trouble bipolaire chez un patient en phase dépressive, il est apparu nécessaire de mettre en place des tests standardisés et validés scientifiquement afin d'aider les praticiens à diagnostiquer plus précocement les troubles bipolaires et ainsi à diminuer les erreurs diagnostiques.

Plusieurs questionnaires et échelles ont été proposées, en voici quelques exemples :

- Le Mood Disorder Questionnaire (MDQ)(17) composé de 13 items portant sur la symptomatologie maniaque. La présence de 7 symptômes ou plus, d'une altération du fonctionnement modérée ou sévère ou la présence de 2 symptômes ou plus en simultané sont suggestif d'un trouble bipolaire.
- La HCL-32(114) qui est un listing de 32 symptômes hypomaniaques, un score supérieur ou égal à 14 est en faveur d'un trouble bipolaire.
- La Bipolar Spectrum Diagnostic Scale(115) est un auto-questionnaire comprenant 19 items associés à une symptomatologie hypo/maniaque, les patients obtenant un score supérieur ou égal à 13 sont à risque de bipolarité.
- Un index de bipolarité évaluant 5 dimensions(116) a été proposé, un score supérieur ou égal à 60 est en faveur d'un trouble bipolaire.



## 5. L'incidence de la saisonnalité sur la symptomatologie

L'hypothèse d'un lien entre bipolarité et saisonnalité remonte aux premières descriptions de la maladie au temps d'Hippocrate et d'Arrêtée de Cappadoce.

Plus récemment Rosenthal et al.(117) ont décrit des cas de patients souffrants d'épisode dépressif caractérisé avec caractéristique saisonnière traités par luminothérapie. Des résultats thérapeutiques ont été obtenus chez 60 à 80% des patients dans les 2 à 4 premiers jours de traitement. La durée de luminothérapie nécessaire est estimée entre 30 et 90 min et il semble préférable de réaliser les séances le matin.

Les épisodes maniaques présentent 2 pics d'hospitalisation, un principal en printemps/été et un second pic plus minime en automne alors que les épisodes dépressifs présentent un pic d'hospitalisation important au début de l'hiver et un second moins important durant l'été. Enfin que les épisodes mixtes tendent à se déclencher au début du printemps et en été bien qu'ils soient plus répartis sur l'année(118).

Hakkarainen et al.(119) ont démontré qu'en hiver tous leurs groupes de patients avaient tendance à prendre du poids, à faire moins d'activités, à manger et à dormir plus. Cependant chez les patients souffrant de troubles bipolaires les variations saisonnières étaient bien plus conséquentes. Hardin et al.(120) ont trouvé des résultats similaires lors d'une étude portant sur des jumeaux, qui avaient un statut différent concernant la bipolarité. Ils ont démontré que le jumeau souffrant de trouble bipolaire subissait davantage de modifications de son sommeil et de son humeur.

Schaffer et al.(120) ont observé que 25% des patients bipolaires avaient un caractère dépressif saisonnier. Ce chiffre est sensiblement similaire à celui retrouvé par Goikolea et al.(121), cependant ils complètent les données en associant le caractère dépressif saisonnier aux troubles bipolaires type 2, à la PDD et à la polarité dépressive inaugurale. Concernant le caractère cyclique des épisodes maniaques, Hunt et al.(122) estiment qu'il concerne 15% des patients.

Pignon et al.(123) ont réalisé une étude portant sur 452 patients souffrant de troubles bipolaires et 22.6% d'entre eux avaient un trouble bipolaire avec caractéristiques saisonnières en ce qui concerne les épisodes dépressifs. Leurs travaux confirment celui de Goikolea en affirmant l'existence d'un lien plus fort entre saisonnalité et le trouble bipolaire type 2 qu'avec le trouble bipolaire type 1. Ils montrent également que les patients avec caractéristique saisonnière débutent leur maladie plus précocement, qu'ils ont plus tendance à faire des cycles rapides, qu'ils ont plus d'antécédents de troubles du comportement alimentaire et qu'ils font plus de rechutes notamment dépressives.

Par la suite Pignon et al. ont réalisé une étude d'association et ont réussi à démontrer l'implication du gène circadien NPAS2 dans les caractéristiques saisonnières. Un autre gène, le gène CRY2 a un effet synergique avec le gène NPAS2 bien qu'il ne semble pas avoir d'influence de façon isolée. Même si le rôle précis de NPAS2 dans les rythmes infradiens n'a pas été étudié chez l'homme, on sait déjà qu'il est associé à la vulnérabilité au trouble bipolaire, à la dépression saisonnière, aux

rythmes biologiques et même à des dysrégulations de la durée de sommeil chez la drosophile.

## 6. Les troubles cognitifs du trouble bipolaire

De nombreuses études ont retrouvé un lien statistique entre les troubles bipolaires et les troubles cognitifs, notamment dans les fonctions exécutives, la mémoire, l'attention et de la mémoire verbale. Des altérations du fonctionnement cognitif sont retrouvées aussi bien en phase euthymique qu'en phase de décompensation. Le nombre d'épisodes thymiques et la durée de la maladie seraient directement corrélés à la progression des troubles cognitifs. Cette hypothèse est étayée par le fait que près d'un tiers des patients ne retrouvent pas leur fonctionnement antérieur après un épisode thymique alors même que la rémission symptomatique a été obtenue.(124)

Cependant au cours des dernières années, plusieurs études longitudinales tendent à retrouver le contraire. Ainsi dans la méta-analyse de Samame et al.(125) aucun déclin progressif des fonctions cognitives n'est observé sur les 4,62 ans de suivi. Les auteurs mettent en garde contre les possibles limites de cette étude. En effet la durée de suivi est probablement insuffisante pour objectiver un déclin cognitif, certaines études ne fournissent pas de score afin de vérifier l'état thymique du patient et certaines sont sujettes au biais d'attrition.

Ces résultats sont toutefois en accord avec ceux retrouvés dans la revue de la littérature et méta-analyse réalisée par Szmulewicz et al.(126) en 2020. Les auteurs observent une stabilité des fonctions cognitives durant leur suivi. Comme Bora et al.(127) ils retrouvent une amélioration de la mémoire verbale à 17 mois après un épisode thymique. D'autres études menées chez une population pédiatrique et d'adolescents n'objectivent pas de détérioration cognitive chez les jeunes patients bipolaires.

Les patients bipolaires ne semblent donc pas constamment sujets à un risque accru de présence de troubles cognitifs avant la maladie ni d'évolution déficitaire. Ainsi deux hypothèses sont envisageables : soit le trouble bipolaire n'est pas une maladie neuroprogressive soit il existe des groupes de trouble bipolaire dont les endophénotypes diffèrent quant à la présence ou non de troubles cognitifs et selon leur modèle évolutif.

Il est ainsi potentiellement utile de séparer les patients en fonction de leur états cognitifs. Les patients ayant un trouble cognitif supposé être évolutif pourraient bénéficier de programmes visant à améliorer leurs performances cognitives dans les domaines déficitaires.

## E. Les examens paracliniques

### 1. Les biomarqueurs périphériques(128)

#### a) *Les marqueurs de stress oxydatif*

Brown, Andreazza et Young ont réalisé une méta-analyse(129) incluant 27 études et en ont publié les résultats en 2014.

Sur 8 marqueurs de stress oxydatif étudiés, 3 ont montré une modification statistiquement significative en comparaison au groupe contrôle : les modifications de l'ARN/ADN, la peroxydation lipidique et le taux d'oxyde nitrique.

Plusieurs points dans la physiopathologie du trouble bipolaire ont en commun le stress oxydatif et sous-tendent des anomalies de la production d'énergie oxydative. Ainsi des altérations au niveau des mitochondries, organes intracellulaires responsables de la formation d'énergie sous forme d'ATP par phosphorylation oxydative, pourraient conduire à submerger le système antioxydant et ainsi entraîner des dommages sur les lipides, protéines et ADN. L'implication du dysfonctionnement mitochondrial dans le trouble bipolaire est étayée par plusieurs points : augmentation du taux de phosphates à haute énergie dans le cerveau des patients, augmentation des délétions et mutation de l'ADN mitochondrial, pH réduit et diminution de l'expression de plusieurs chaînes de transport d'électrons dans les mitochondries(130).

Au niveau lipidique, la peroxydation entraîne une cassure dans les membranes cellulaires et les produits finaux de la peroxydation sont toxiques. Les lipides représentent jusqu'à 70% du poids sec de la myéline qui est le principal composant de la matière blanche et dont l'altération pourrait jouer un rôle dans le trouble bipolaire. Versace et al. ont démontré que les variations du taux d'hydroperoxyde lipidique étaient associés à des modifications de la matière blanche(131). D'un autre côté Aliyazicioglu et al. ont démontré que les traitements permettent de diminuer le taux de peroxydation lipidique dans le sang(132). Ainsi la peroxydation lipidique semble être un biomarqueur du pronostic prometteur.

Le stress oxydatif peut endommager l'ARN ou l'ADN via de multiples mécanismes. Une augmentation d'hydroxylations des bases ou de la scission de l'ADN peut conduire à une majoration de la nécrose cellulaire et à un processus inflammatoire des tissus proches. L'hypométhylation de l'ADN et l'acétylation des histones peuvent mener à des modifications au niveau épigénétique. Les deux principaux nucléotides sujets à l'oxydation sont la guanosine et la cytosine. Après une cascade de réactions en chaîne, on obtient une déméthylation de l'ADN et souvent une augmentation de l'expression génique. Ces mécanismes d'oxydation de l'ARN/ADN peuvent probablement influencer l'héritabilité du trouble bipolaire.

Les paramètres suivants influencent le taux de stress oxydatif : durée de la maladie, âge de début, nombre d'épisodes thymiques, phase de décompensation ou encore le phénotype du trouble bipolaire(133,134). Ces biomarqueurs pourraient s'avérer utile comme marqueurs de suivi de la maladie et pourraient s'intégrer parfaitement dans les stratégies de staging du trouble bipolaire.

### *b) Les marqueurs inflammatoires*

A l'heure actuelle nous ne savons toujours pas si les variations des marqueurs inflammatoires sont secondaires aux fluctuations thymiques ou si elles reflètent le processus pathologique. Il existe une multitude de marqueurs inflammatoires mais il semblerait que le TNF-alpha soit le marqueur ayant démontré le lien statistique le plus fort. Il a été démontré que le lithium entraînait une modification de la réponse inflammatoire.

Ci-dessous les principaux résultats concernant les variations des marqueurs inflammatoires en fonction de la phase thymique.

	Manie	Dépression	Euthymie
IL-1 bêta	Diminué pendant / Augmenté en rémission		Augmenté
IL-2	Variable selon les études	Diminué / Récepteur augmenté	Récepteur augmenté
IL-4	Augmenté		Augmenté chez patients traités par lithium
IL-6	Augmenté	Augmenté	
IL-8	Augmenté	Augmenté	Augmenté
IL-10	Augmenté en rémission sous lithium		Augmenté
IL13			Augmenté
IL-18	Augmenté		Augmenté
IL-33	Augmenté		Augmenté
IFN-gamma	Augmenté	Augmenté en rémission	
TNF-alpha	Augmenté	Augmenté	Augmenté
TGF-beta 1	Diminué		
Chimiokines			Augmentation globale des différentes chimiokines

### *c) Le BDNF*

Le BDNF se retrouve en quantité importante dans les régions du cerveau impliquées dans les émotions et la cognition. Plusieurs études ont retrouvé une diminution des taux de BDNF périphériques dans la dépression et la manie alors que les taux sont similaires à la population saine en phase euthymique. Il semblerait que les variations de BDNF soient inversement proportionnelles à la sévérité de l'épisode thymique en cours, à l'âge du patient et à la durée d'évolution de la maladie.

La mesure des taux périphériques BDNF pourrait avoir plusieurs intérêts :

- Être un marqueur pour le staging des troubles bipolaires
- Prédire la réponse thérapeutique (les répondeurs au lithium ont des taux supérieurs de BDNF que les sujets non répondeurs)
- Différencier dépression unipolaire et bipolaire (taux seuil de BDNF à 0,26pg/mL proposé par plusieurs chercheurs)

#### *d) Les marqueurs génétiques*

Ils correspondent aux différentes modifications de l'ADN retrouvées dans les facteurs de risque.

## 2. L'imagerie dans le trouble bipolaire

### *a) L'imagerie structurale*

Les anomalies structurales les plus fréquemment rencontrées sont une plus grande fréquence des hypersignaux en T2 de la substance blanche et une augmentation de volume des ventricules latéraux et du 3<sup>ème</sup> ventricule. Dans la méta-analyse réalisée par Beyer et al.(135) , l'hyperintensité T2 de la substance blanche était 2,5 fois plus fréquente chez les patients bipolaires que chez les sujets sains. Une autre méta-analyse(136) tend à démontrer que l'augmentation de volume des ventricules serait liée au nombre d'épisodes thymiques. Il est important de noter que ces anomalies structurales ne sont pas spécifiques du trouble bipolaire et sont également retrouvées chez les personnes souffrant de dépression unipolaire.

Il a également été retrouvé une diminution de la substance blanche et de la substance grise dans les cortex pré-frontal, temporal antérieur et du cortex insulaire chez les patients bipolaires mais aussi chez les sujets à risque de bipolarité. D'autres études ont retrouvé des diminutions de volume de l'amygdale et de l'hippocampe.(137)

Enfin des études plus récentes ont permis de visualiser des anomalies micro-structurelles dans les fibres myélinisées du cortex préfrontal.

### *b) L'imagerie fonctionnelle*

Houenou et al.(138) ont réalisé une méta-analyse sur l'IRM fonctionnelle dans le trouble bipolaire et ils ont retrouvé une diminution de l'activation du système cognitif cortical mais une augmentation de l'activation de la région ventrale du système limbique. De plus ils ont remarqué que le niveau d'activation amygdalien en réponse à des images de visages neutres ou tristes différait entre les sujets bipolaires et unipolaires et permettrait ainsi de pouvoir différencier ces deux pathologies.

Une autre méta-analyse réalisée par Chen et al.(139) a retrouvé une moindre activation du gyrus frontal antérieur et du putamen mais une augmentation de l'activité des aires limbiques en IRM fonctionnelle.

Bien que moins étudiée, certaines recherches se sont penchées sur l'imagerie par PET-scanner des troubles bipolaires. Les anomalies retrouvées correspondent à

une diminution du métabolisme dans les cortex : préfrontal, dorsolatéral, orbitofrontal médian, subgénual et cingulaire antérieur.

Enfin en spectroscopie par résonance magnétique, le résultat le plus fréquemment retrouvé est une augmentation du cortex cingulaire antérieur chez les sujets bipolaires, à la différence des sujets unipolaires chez qui il est diminué. Ainsi ce paramètre pourrait, après recherches supplémentaires, permettre de faire le diagnostic différentiel entre dépression unipolaire et bipolaire.

### 3. Les endophénotypes

Pour Gottesman et Gould pour qu'un endophénotype puisse constituer un risque génétique, il doit répondre aux critères suivants :

- Être héritable
- Partagés avec les membres malades de la famille
- Être indépendant de l'état clinique (stable ou décompensation)
- Différencier la population malade de la population saine
- Être présent à des taux plus élevés dans les familles affectées que dans la population générale
- Être mesurable, fiable et spécifique de la maladie

Il s'avère que les fonctions cognitives sont héritables et présentes dans le trouble bipolaire. Il est donc envisageable qu'elles puissent prochainement être utilisées en tant que marqueur de bipolarité, notamment en ce qui concerne les fonctions exécutives et la mémoire verbale.

## F. Pronostic et comorbidités

### 1. Une mortalité prématurée

Le trouble bipolaire est relié à une mortalité prématurée(140) qui s'explique en partie par la présence de suicides mais également par les comorbidités somatiques présentes chez jusqu'à 80% des patients bipolaires.(141) Parmi ces comorbidités, les maladies cardiovasculaires occupent une place importante. Elles sont responsables d'une surmortalité comparativement à la population générale, avec un risque relatif estimé entre 1.5 et 2.5(142).

### 2. Le suicide

Parmi l'ensemble des suicides aboutis, 3-14% sont attribuables aux troubles bipolaires(143) et entre 4-19% des patients bipolaires décèderont par suicide. 20 à 60% d'entre eux feront une tentative de suicide au cours de leur vie. De ce fait les patients bipolaires ont un risque relatif multiplié par 10-30 de faire un suicide par rapport à la population générale. L'index de létalité qui correspond au rapport entre les suicides aboutis et les tentatives de suicide est également supérieur chez les patients bipolaires, probablement à cause de l'utilisation de moyens plus létaux. Les méthodes les plus utilisées sont les intoxications médicamenteuses volontaires, la pendaison, la défenestration et la noyade.

Chez les patients bipolaires, plus de 70% des tentatives de suicides et des suicides ont lieu durant un épisode dépressif caractérisé(144,145). Les phases dépressives avec caractéristiques mixtes sont d'autant plus dangereuses, marquées par une augmentation du risque suicidaire à court terme.(146)

Dome, Rihmer et Gonda ont réalisé en 2019 une revue de la littérature(147) sur le suicide et en ont sorti la liste des facteurs de risque mais aussi protecteur des comportements suicidaires chez les patients bipolaires. Ils ont également analysé les différentes possibilités thérapeutiques afin d'évaluer leur efficacité. En voici les principaux résultats.

#### 1) Facteurs protecteurs :

- Traitement en place
- Ethnie caucasienne
- Support familial et social de qualité, parentalité
- Stratégies de coping/d'adaptation adaptées
- Vision positive de la vie et tempérament hyperthymique
- Résultats discordants quant au statut religieux



## 2) Facteurs de risque :

- Histoire de la maladie, antécédent de tentative de suicide
- Les antécédents familiaux de suicide (40% d'héritabilité)(148) et de troubles affectifs
- Période immédiate suivant l'entrée ou la sortie d'hospitalisation
- La fréquence ou le nombre élevé des hospitalisations
- Un âge de début de la maladie précoce
- Longue durée de maladie non traitée = retard diagnostique élevé
- Durant les premières années après le diagnostic positif
- Comorbidités addictive, psychiatrique ou somatique sévère
- La polarité dépressive dominante et la polarité de l'épisode en cours (dépression ou mixte)
- La présence de cycles rapides
- Certains facteurs sociodémographiques : sexe masculin pour suicide/féminin pour la tentative de suicide, célibataire/divorcé/parent seul/isolement social, âge <35 ans ou >75 ans, absence d'emploi/chômage
- Les événements de vie difficiles et les stressseurs aigus
- Traits de personnalité (impulsivité, agressivité)
- Le tempérament cyclothymique
- La zone géographique de l'habitat (risque majoré dans les régions avec forte variation du niveau d'ensoleillement entre été et hiver)

## 3) La prévention du risque suicidaire :

- Parmi les traitements médicamenteux, le lithium semble être le meilleur traitement médicamenteux dans la prévention du suicide (lithium plus efficace à plus de 60% par rapport au placebo). Les antiépileptiques thymorégulateurs nécessitent des investigations supplémentaires et les antidépresseurs ont une efficacité négligeable. En raison de leur utilisation croissante dans les troubles bipolaires, les antipsychotiques atypiques devraient être l'objet de plus nombreuses recherches. La kétamine par extrapolation par rapport aux sujets unipolaires pourrait faire ses preuves dans la prévention du risque suicidaire.
- L'électroconvulsivothérapie semble avoir un effet supérieur à la pharmacothérapie.
- Les psychothérapies (TIPARS, TCC, psychoéducation) n'ont été l'objet que d'un faible nombre d'études mais semblent montrer des résultats encourageants.

### 3. Altération du niveau de fonctionnement global

Le trouble bipolaire entraîne une altération du fonctionnement socio-professionnel et éducatif mais aussi de la qualité des soins personnels. (149)

Le nombre d'épisodes de décompensation est l'un des facteurs ayant le plus fort impact sur le pronostic du trouble bipolaire. Il est à l'origine d'une plus grande incapacité, de plus de chronicité, d'une diminution de la qualité de vie notamment due à une plus grande sévérité des symptômes résiduels. (150) Il est également pourvoyeur d'une détérioration clinique (diminution des performances cognitives et moins bonne réponse au traitement pharmacologique et psychothérapeutique) et neurobiologique représentées par des anomalies structurelles cérébrales (diminution du volume de matières grise et blanche). (101,151)

Ces constats sont en accord avec le nouveau paradigme du trouble bipolaire, selon lequel le trouble bipolaire serait une maladie cyclique mais également progressive. (152)

### 4. Comorbidités psychiatriques

#### a) *Abus de substance et syndrome de dépendance*

Dans une étude menée par la National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC), la prévalence vie entière chez les bipolaires type 1 d'un abus/dépendance à l'alcool est de 58%.

L'Epidemiologic Catchment Area (ECA) retrouve quant à elle un abus ou une dépendance à l'alcool chez 39% des patients bipolaires type 2. (153)

Dans une autre étude réalisée par la Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN), les femmes souffrant de troubles bipolaires ont un risque relatif multiplié par 7 de développer un abus/dépendance à l'alcool, soit deux fois plus de risque que chez l'homme. (154) Il faut toutefois prendre en considération le fait que les femmes sont généralement plus demandeuses de soin, ce qui peut expliquer cette nette différence de prévalence.

Ainsi même si le taux de prévalence de trouble de l'usage d'alcool varie selon les études, celles-ci retrouvent toutes une prévalence comprise entre 25 et 60%. (155)

Il existe une influence réciproque entre ces 2 pathologies, d'une part les personnes souffrant d'un trouble bipolaire sont plus vulnérables à l'abus de substance et d'autre part les patients souffrant d'abus de substance ont tendance à déclencher leur trouble bipolaire plus précocement. De plus d'autres études ont permis d'évaluer les conséquences d'une comorbidité addictive sur le trouble bipolaire : altération de la qualité de vie, compliance au traitement diminuée, augmentation du taux de suicide, augmentation du temps nécessaire pour retrouver l'euthymie et altération du fonctionnement social.

Messer et al. (156) ont réussi à identifier les facteurs de risques d'une comorbidité entre le trouble bipolaire et les conduites addictives : ils confirment que le sexe masculin, les épisodes hypo/maniaques, la suicidalité et l'existence de symptômes psychotiques sont associés à un risque majoré d'abus de substance. Ils

infirmement l'existence d'un lien entre l'âge, le type de bipolarité, les antécédents de troubles anxieux, les hospitalisations et les comorbidités addictives.

### *b) Troubles anxieux*

Nabavi et al. (157) ont évalué les prévalences des différents troubles anxieux dans le trouble bipolaire. La prévalence vie entière de tous les troubles anxieux confondus est ainsi estimée à 42.7%. Il faut noter qu'il existe une grande hétérogénéité entre les différentes études incorporées.

Le trouble anxieux le plus représenté est le trouble panique, avec une prévalence estimée à 16,8% chez les patients bipolaires. La deuxième place est occupée par le trouble anxieux généralisé, présent chez 14,4% des patients et suivi de près par l'anxiété sociale retrouvée chez 13,3% des patients. On retrouve ensuite les états de stress post-traumatiques et les phobies spécifiques (prévalence= 10,8%), les troubles obsessionnels compulsifs (P= 10,7%) et l'agoraphobie (P=7,8%).

Les troubles anxieux sont statistiquement liés à une augmentation du risque suicidaire, à des épisodes thymiques d'intensité plus sévère, plus fréquents et enfin à la comorbidité addictive alcoolique.

Ceci implique des complications dans la prise en charge des patients présentant une comorbidité anxieuse avec trouble bipolaire, les antidépresseurs pouvant être à l'origine de décompensations maniaques et les anxiolytiques type benzodiazépines pouvant être à l'origine de dépendance notamment chez les patients avec antécédents de trouble de l'usage de l'alcool ou autres produits.

### *c) Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)*

Le trouble bipolaire et le TDAH sont deux pathologies psychiatriques ayant des similitudes cliniques et pouvant engendrer des difficultés au niveau diagnostique et donc de la prise en charge.

Le TDAH se manifeste en partie par une agitation psychomotrice, une impulsivité, une dysrégulation émotionnelle et une distractibilité, symptômes également présents dans le trouble bipolaire. La part thymique, surtout les phases d'euphorie, permettent de différencier ces deux entités diagnostiques. Les deux pathologies sont chroniques mais elles ont des profils évolutifs permettant de les distinguer. Le TDAH se caractérise par une évolution continue et constituant un trait caractéristique du sujet alors que le trouble bipolaire est une maladie chronique évoluant généralement de façon cyclique et à l'origine d'une rupture avec l'état antérieur du sujet.

Le TDAH toucherait environ 5% de la population pédiatrique(158) et entre 2,5-4,3% des adultes (159,160). Environ 20% des patients bipolaires auraient un TDAH comorbide. (161)

Enfin ces deux pathologies semblent avoir des origines génétiques similaires puisqu'il existe une prévalence élevée de TDAH chez les enfants de sujets bipolaires. (162)

## 5. Comorbidités somatiques

### a) *Les facteurs de risque cardiovasculaire*

#### (1) Diabète

La prévalence du diabète chez les patients bipolaires est estimée à 26% alors que celle-ci n'est que de 3 à 4% dans la population saine. Cette prévalence élevée ne semble toutefois ni liée aux traitements médicamenteux ni à l'indice de masse corporelle ni à l'âge ou au sexe. (163) Ainsi près d'un patient bipolaire sur 4 serait atteint de diabète.

Or il a été démontré que le diabète est associé à une accélération et à une chronicisation du trouble bipolaire ce qui rend nécessaire d'évaluer systématiquement la présence d'un diabète chez les patients bipolaires.

#### (2) Obésité et troubles du comportement alimentaire (TCA)

Fagiolini et al. (164) ont trouvé, dans une étude portant sur 50 patients, une prévalence de l'obésité de 32% (contre 19.8% en population saine). L'augmentation de l'indice de masse corporelle serait associée à une moindre efficacité des traitements et à un nombre plus important de dépressions.

Dans un autre travail, comprenant 875 patients bipolaires, McElroy et al. (165) ont retrouvé une prévalence de 14.3% de troubles du comportement alimentaire. Au premier rang se trouve le binge-eating disorder, touchant 8.8% des patients, suivi de près par la boulimie nerveuse avec 4.8% de patients touchés. Ces deux derniers TCA sont liés à une obésité et un indice de masse corporelle plus élevé.

#### (3) Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle semble plus fréquente chez les patients bipolaires et cette dernière se développe en moyenne 14 ans avant les groupes témoins selon une étude de Goldstein et al. (166)

#### (4) Dyslipidémie

Dans une étude de cohorte rétrospective (1997 à 2006) portant sur 17 884 adolescents âgés de 13 à 17ans, Enger et al. (167) ont retrouvé un RR=1.66 d'avoir une dyslipidémie chez les patients bipolaires en comparaison à la population générale. Dans une autre étude, menée par Patel et al. (168), il existait une hypertriglycémie chez 51% des patients et une diminution du taux de HDL chez 48% des patients.

## (5) Le syndrome métabolique et son lien avec les troubles du sommeil

La prévalence du syndrome métabolique est plus élevée (36 à 49%) chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire qu'en population saine. (169)

La définition du syndrome métabolique donnée en 2001 par la National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATP 3) est la suivante :

- Présence d'une obésité abdominale, définie par un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88cm chez la femme
- Taux de triglycéride sanguin augmenté et supérieur à 1.5g/L ou présence d'un traitement anti-lipidique
- Taux de HDL bas et inférieur à 0.4g/L chez l'homme et 0.5g/L chez la femme
- Hypertension artérielle ou présence d'un traitement antihypertenseur
- Glycémie supérieure à 1.1g/L ou traitement hypoglycémiant

Plusieurs facteurs tendent à expliquer cette prévalence plus importante du trouble métabolique chez les patients bipolaires (169) :

- L'hygiène de vie moins rigoureuse chez ces patients, avec notamment une diminution de l'activité physique (170) et un type d'alimentation qui serait lié à un plus grand risque de surpoids (171).
- Vulnérabilité génétique
- La fréquence des épisodes dépressifs et leurs liens avec une augmentation des taux de glucose et de cholestérol
- Les comorbidités psychiatriques telles que l'hyperphagie boulimique et les comorbidités addictives alcooliques (172)
- Les traitements psychotropes (169)

Il existe des perturbations des rythmes circadiens chez les patients bipolaires et ce même en phase euthymique. Soreca (173) a démontré que chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 1, une diminution du temps de sommeil serait associée à une diminution du taux de HDL. En ce qui concerne l'Indice de Masse Corporelle (IMC), son augmentation serait liée aux troubles du sommeil d'après les travaux de Boudebessé(174). Or dans sa revue de la littérature, Kelly montre que 21% des patients bipolaires seraient atteints du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)(175).

Le syndrome métabolique a pour conséquence directe une surmortalité. En effet il est lié à une augmentation du risque suicidaire (141), à une moins bonne réponse au traitement , à un taux plus faible de rémission et à une augmentation du nombre de rechutes dépressives (176). Ce syndrome est également associé à un risque relatif multiplié par 6 de développer un diabète type 2 et un risque relatif multiplié par 5 à 6 de décéder d'une maladie cardiovasculaire. (177)

Le lien entre sommeil et syndrome métabolique s'explique en partie grâce à 2 hormones : la leptine et la ghréline. Ces 2 hormones ont pour action d'activer l'aire hypothalamique latérale, constituée de neurones orexigènes assurant la régulation de l'éveil. Chez les sujets sains, en cas de désynchronisation des cycles sommeil/alimentation avec les cycles endogènes, on observe une diminution de 17% de la concentration de leptine (et donc une augmentation de l'appétit) ainsi qu'une augmentation de 6% du taux de glucose et de 22% de l'insulinémie. (178) Or chez les personnes dépressives, il existe une diminution du taux de leptine. Cette réaction en chaîne expliquerait donc le lien entre insulino-résistance et les troubles du sommeil. (179)

Ainsi il est indispensable de dépister mais surtout de prendre en charge les troubles du rythmes circadiens chez les patients bipolaires afin de tenter de stabiliser l'humeur et tout risque de rechute.(180)

De plus la voie hypothalamo-hypophysaire semble également jouer un rôle important dans le lien entre syndrome métabolique et trouble de l'humeur. En effet une activation par le stress de l'axe corticotrope est à l'origine d'un hypercortisolisme et l'on sait que celui-ci peut entraîner des modifications au niveau thymique. D'autre part l'augmentation du taux des hormones de l'axe corticotrope entraîne une diminution de la recapture du glucose à l'origine de formation de plaques athéromateuses. Enfin les comorbidités addictives tabagiques et alcooliques, fréquentes chez les patients bipolaires, sont à l'origine d'une résistance à l'insuline et à de possibles complications pancréatiques à l'origine de diabètes. (181)

En 2018 , Brochard and al.(182) ont réalisé la 1<sup>ère</sup> étude, incluant 67cas, visant à identifier le lien entre les mesures actigraphiques et le syndrome métabolique chez des patients bipolaires en phase euthymique. Cette étude a retrouvé un lien statistique entre efficacité du sommeil et le taux de triglycérides mais également entre index de fragmentation du sommeil et la pression artérielle. Ainsi une diminution de l'efficacité du sommeil est corrélée à une augmentation de la triglycéridémie et un sommeil plus fragmenté est associé à une augmentation de la tension artérielle. Bien que cette étude ne démontre pas l'existence d'un lien de causalité direct, les auteurs soulignent que l'utilisation de thérapies sur le sommeil et sur les rythmes sociaux puisse participer à réduire le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant de bipolarité.

#### *b) Les troubles du sommeil*

Les troubles du sommeil font partie intégrante de la symptomatologie des décompensations thymiques et leur étude en phase euthymique est en comparaison assez récente. Il y aurait jusqu'à 83% des patients bipolaires en phase euthymique qui présenteraient des modifications de leur sommeil (21% chez les sujets sains). (183) Il est également démontré que ces perturbations du sommeil augmentent la fréquence des rechutes thymiques et sont associées à une détérioration de la qualité de vie et du fonctionnement global mais également à une augmentation de risque de syndrome métabolique. (184–186) Plus récemment, des études ont montré que ces perturbations du sommeil étaient également associées avec les anomalies cognitives présentes chez les patients bipolaires. (187,188)

Deux méta-analyses(189,190) ont obtenu des résultats similaires, elles retrouvent notamment un sommeil quantitativement augmenté, une augmentation de la latence d'endormissement, des réveils nocturnes de durée plus importante ainsi qu'une moindre efficacité du sommeil.

Les troubles du sommeil chez les patients bipolaires peuvent se classer en deux grandes catégories : les hypersomnies diurnes (dont la prévalence est de 29%) et les insomnies (prévalence= 40%). Les insomnies sont associées à la dépression chez les bipolaires type 2 et l'hypersomnie à la dépression chez les bipolaires type 1 et à l'euthymie.

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil se diagnostique grâce à la polysomnographie. Sa prévalence est de l'ordre de 3% en population générale et pourrait concerner jusqu'à 25% des patients bipolaires selon une étude menée par Geoffroy et al. (191)

Steinan et al. ont retrouvé une prévalence de 10% du syndrome de retard de phase du sommeil chez des patients bipolaires avec trouble du sommeil. (192) Il se caractérise par une insomnie d'endormissement et peut se diagnostiquer à l'aide d'un agenda du sommeil et si besoin d'une actigraphie. La vulnérabilité exacerbée des patients bipolaires à la lumière au coucher et dans la nuit peut expliquer ce taux de prévalence.

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une maladie déjà fréquente en population générale, avec une prévalence estimée entre 5 et 10%. Il est également admis que ce trouble du sommeil est favorisé voire aggravé par la prescription d'antidépresseur ou de neuroleptique. Ainsi dans une étude réalisée par Banno et al. plus de 50% des patients souffrant de SJSR avaient une comorbidité thymique. (193)

En ce qui concerne la prise en charge de ces troubles, il convient d'utiliser en premier lieu les thérapies cognitivo-comportementales de l'insomnie, la thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux et la psychoéducation du sommeil. Il est ensuite possible d'utiliser différentes classes thérapeutiques de traitement en prenant compte de leurs effets indésirables et contre-indications.

### *c) L'asthme*

Wu et al.(194) ont démontré que la prévalence de l'asthme est plus importante chez les sujets bipolaires qu'en population contrôle. Pour étayer ce lien fort, ils s'appuient sur l'existence de mécanismes physiopathologiques communs entre ces deux maladies comme les dysrégulations de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 ou encore le Tumor Necrosis Factor-alpha.

Ceci démontre la nécessité d'évaluer la présence d'asthme chez les patients bipolaires et inversement, en effet la cooccurrence de ces pathologies implique des précautions au niveau thérapeutique, notamment en ce qui concerne les bêtabloquants (aggravation de l'asthme) et les corticostéroïdes (entraînant des décompensations thymiques).



#### *d) Les migraines*

Fornaro et Stubbs (195) retrouvent un fort lien statistique entre migraine et bipolarité. Ils ont obtenu une prévalence de la migraine de 32,7% chez les bipolaires type 1 et de 54,17% chez les bipolaires type 2. Ils ont également trouvé que les patients souffrant de migraine et de troubles bipolaires avaient tendance à avoir eu un épisode inaugural dépressif et qu'ils ont tendance à faire plus de dépression.

#### *e) Autres comorbidités*

Le VIH et le VHC ont une prévalence plus élevée chez les patients bipolaires, avec des prévalences respectives de 2,8% et 1,9% contre 0,24% et 0,84% en population générale. (177)

La sclérose en plaque semble elle aussi plus fréquente chez les patients bipolaires et réciproquement, en effet la prévalence de la sclérose en plaque chez les patients bipolaires est deux fois plus élevée qu'en population générale et 13% des patients avec une sclérose en plaque seraient également bipolaires. (196)

## G. Traitements médicamenteux

### 1. Histoire des traitements médicamenteux(197)

Avant la découverte du pouvoir antimaniaque du lithium, il n'existait que peu de traitements médicamenteux disponibles pour la prise en charge des troubles bipolaires et ceux-ci étaient faiblement efficaces. Cela est en partie dû au fait que les troubles bipolaires ont longtemps été perçus comme héréditaires et donc incurables. Afin de prendre en charge les symptômes maniaques, les médecins avaient essentiellement recouru aux molécules sédatives. Griesinger inscrit en 1865 dans son « Traité des Maladies Mentales » que l'opium semble efficace sur l'agitation et l'anxiété. Moreau de Tours s'est lui penché sur les effets thérapeutiques du cannabis. Les traitements les plus efficaces ont cependant été isolés à partir de plantes hallucinogènes afin d'en extraire le principe actif. C'est ainsi que l'hyoscyamine fut extraite en 1839 en Allemagne. Karl Schrott, un pharmacologue Viennois en a démontré le pouvoir sédatif et hypnotique en 1968. Ce n'est finalement qu'en 1880 qu'Albert Landenberg extrait un autre alcaloïde, l'hyoscine, plus connue sous le nom de scopolamine. Cette molécule fera partie de nombreux « cocktails psychiatriques » utilisés afin de calmer l'agitation et l'agressivité chez les patients en phase maniaque.

Les progrès de l'industrie pharmaceutique ont progressivement permis de s'amender des plantes naturelles afin de synthétiser des molécules psychotropes. C'est dans ce contexte que Justus Von Liebig synthétise le chloral hydrate pour la première fois en 1832. Ce traitement a longtemps été considéré comme un hypnotique jusqu'à ce que William Elstun ne remarque son efficacité chez des patients bipolaires. Ce traitement est aussi le 1<sup>er</sup> traitement du trouble bipolaire à pouvoir être donné par voie per os, ce qui en fait le 1<sup>er</sup> traitement à domicile.

Par la suite ce sont les barbituriques qui ont occupé une place de choix dans le traitement des phases maniaques. Le barbital a été distribué à partir de 1903 en tant qu'anticonvulsivant et sédatif puis c'est au tour du phénobarbital d'être mis sur le marché en 1912 à des fins anti-maniaques, anxiolytiques et anti-convulsivantes. Ces traitements ont été utilisés par Jakob Klaesi afin de réaliser la « cure de sommeil » à partir de 1920. Il n'est cependant pas le premier à avoir décrit les effets prometteurs de ces traitements sur les patients bipolaires, en effet ces travaux sont attribuables au psychiatre Italien Giuseppe Epifanio mais ce dernier en a publié les résultats en 1915 durant la première guerre mondiale, ce qui explique le manque d'intérêt de la communauté scientifique pour ces résultats. Les principales indications des cures de sommeil étaient à l'époque les agitations maniaques et les dépressions agitées.

Bien que les anciens auteurs n'aient pas mentionné le lithium comme traitement des troubles mentaux, l'utilisation d'eaux alcalines semble remonter à Caelius Aurelianus, médecin romain ayant vécu au 5<sup>ème</sup> siècle de notre ère. Ce n'est qu'en 1817 que le lithium a été extrait, à partir de la pétalite, par les suédois Arfwedson et Berzlius. Le lithium s'est démontré efficace dans la goutte mais aussi dans certains troubles mentaux, laissant supposer que ces derniers étaient des formes cérébrales de gouttes. William Hammond, un chirurgien américain, utilisait le bromure de lithium afin de prendre en charge les phases maniaques même s'il ne savait pas à quelle

molécule attribuer l'efficacité. Le danois Lange est quant à lui arrivé à la conclusion en 1886 qu'un traitement contenant entre autres du lithium était capable de prévenir les phases dépressives dans le trouble bipolaire. John Cade, un psychiatre australien, observa en 1949 que des patients souffrant de pathologies thyroïdiennes présentaient une symptomatologie similaire aux patients souffrant de trouble bipolaire. Il émit alors l'hypothèse que le trouble bipolaire était une maladie endocrinienne et partit à la recherche d'un marqueur hormonal de la maladie, notamment l'acide urique. Il mit ainsi au point une étude étudiant différentes solutions avec des taux variables de citrate de lithium et obtint une réponse thérapeutique sur les phénomènes d'agitation sur animaux. Il s'injecta ensuite la solution afin d'étudier la tolérance du produit et décida finalement de l'administrer à un patient de 54 ans présentant une agitation maniaque une dose de 1200mg/ jour. Il ne fallut que 5 jours pour obtenir une amélioration spectaculaire de l'état clinique et le patient sorti après 4 mois d'hospitalisation supplémentaire à la posologie de 300mg deux fois par jour. Par la suite, les études se sont amplifiées et ont démontré les différents effets thérapeutiques du lithium.

La première synthèse du valproate par l'américain Beverly Burton remonte à 1881 mais le potentiel thérapeutique de cette molécule était alors encore méconnu. C'est seulement en 1963 que le français George Carraz découvre par hasard les propriétés anticonvulsivantes du valproate, en effet ce dernier était utilisé comme diluant et non comme principe actif. Une fois l'effet antiépileptique du valproate identifié, la même équipe s'est lancée dans la synthèse du valpromide, un dérivé du valproate. Par la suite ce sont les Dr Borselli et Dr Lambert qui découvrent le potentiel psychotrope de ces molécules. Le 1<sup>er</sup> rapport de cas de la littérature mentionnant un effet thymorégulateur chez un patient bipolaire est publié en 1966. De nombreux dérivés ont ensuite été synthétisés et mis sur le marché sous différentes formes galéniques.

La carbamazépine a été synthétisée pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1961 par Walter Schindler et ses propriétés antiépileptiques ont été démontrées seulement deux ans après par Theobald et Kunz. Au début des années 1970, le lithium n'était toujours pas autorisé au Japon, ce qui a poussé certains psychiatres à utiliser d'autres agents comme la carbamazépine à des fins thymorégulatrices. Ainsi c'est seulement 1 an après sa synthèse, en 1971, que Takezaki et Hanaoka, deux psychiatres japonais, publient leur premier essai clinique portant sur des patients bipolaires traités par carbamazépine.

La lamotrigine a été synthétisée pour la 1<sup>ère</sup> fois au début des années 1980 en Angleterre mais n'est finalement autorisée sur le marché en tant qu'antiépileptique qu'à partir de 1990, en Irlande. On doit la connaissance de l'effet thymorégulateur au Dr Weisler qui utilisa la molécule afin de traiter deux patients atteints de bipolarité en 1993. Par la suite, une étude portant sur 75 patients a retrouvé une amélioration de la symptomatologie maniaque mais aussi dépressive.

Puis ce fut la découverte d'autres molécules antiépileptiques telles que la gabapentine, le topimaratate en 1979 ou encore l'oxcarbazépine.

La chlorpromazine a longtemps été le seul antipsychotique utilisé dans la prise en charge des troubles bipolaires. C'est à partir de 1993, avec la mise sur le marché

aux Etats-Unis de la rispéridone, que l'intérêt des traitements antipsychotiques dans les troubles bipolaires va progressivement renaître. Dans les années suivantes, de nombreuses molécules antipsychotiques ont été testées dans le trouble bipolaire, parvenant plus ou moins à démontrer leur efficacité dans les différentes phases du trouble bipolaire.

## 2. Place des recommandations dans la prise en charge des patients(198)

Une étude réalisée entre 2006 et 2009 auprès de 113 sujets bipolaires a tenté de comparer leur prise en charge en comparaison avec les recommandations de la CANMAT de 2009.

Tous les sujets souffrant de TB1 avaient une couverture par traitement psychotrope alors que seulement 90% des sujets avec TB2 étaient médiqués. Le lithium était prescrit chez 62% des BP1 et chez 19% des BP2. La classe médicamenteuse la plus utilisée était celle des antidépresseurs.

Seulement 68% des sujets avaient un traitement qui suivait les recommandations et ces dernières étaient encore moins suivies en cas de présence de symptômes hypomaniaques.

Les principales discordances entre les recommandations et les prises en charge effectives retrouvées sont dues à plus de 50% à l'utilisation d'antidépresseurs mais aussi à l'absence de prise en charge médicamenteuse chez les BP2 et à des défauts dans les dosages médicamenteux (posologie thérapeutique).

## 3. Facteurs de risque de mauvaise observance médicamenteuse

Il est indispensable de garder à l'esprit que près d'un tiers des patients ne prendra pas correctement son traitement en phase euthymique (199) et que ce défaut d'observance médicamenteuse est à l'origine de plus d'épisodes, de plus d'hospitalisations et parfois de décès par suicide. (200–202)

En 2013, Leclerc et al.(203) ont réalisé une revue de la littérature sur l'observance et ils ont identifié un certain nombre de paramètres liés à une mauvaise observance médicamenteuse ou psychothérapeutique.

Les facteurs de risques de mauvaise observance médicamenteuse sont les suivants :

- Caractéristiques du patient : âge jeune, sexe masculin, célibataire, insight faible et mauvaise connaissance de la maladie, faible niveau d'éducation, attitude négative envers la prise en charge et la médication, peur des effets secondaires, trouble cognitif, faible satisfaction de la qualité de vie, comorbidité addictive (alcool et cannabis) ou trouble obsessionnel compulsif.

- Caractéristiques de la maladie : trouble bipolaire type 1, présence d'épisodes mixtes ou de cycles rapides, présence d'hallucinations, la sévérité de la maladie, un nombre important d'épisodes.
- Paramètres liés au traitement : présence d'effets indésirables ou au contraire sous dosage et manque d'efficacité, l'utilisation d'antidépresseur.
- Chronologie : âge de début précoce, patient actuellement hospitalisé ou hospitalisation/TS dans l'année précédente.
- Fonctionnement social : Absence de travail et de vie sociale.

Les facteurs de risques de mauvaise observance à la psychothérapie sont les suivants :

- Caractéristiques du patient : sexe masculin, âge vieux, faible niveau d'éducation, manque de connaissance sur la maladie.
- Caractéristiques de la maladie : épisode maniaque ou dépressif en cours, longue durée de la maladie, nombre de récurrence important.
- Paramètres liés à la prise en charge : faible réponse à la psychothérapie, faible adhérence au suivi médical et au traitement.
- Fonctionnement social : absence d'antécédent familial de bipolarité ou de tentative de suicide.

La mauvaise compliance au traitement est à l'origine d'une augmentation du risque de rechute et du risque suicidaire, à une majoration des détériorations neurologiques et enfin à une diminution de la qualité de vie (204–206). Elle influence donc directement le pronostic de la maladie.

#### 4. Les différentes étapes du traitement

Le trouble bipolaire est caractérisé par des périodes intercritiques de vulnérabilité, interrompues par des phases de décompensations thymiques aigues. De ce fait la prise en charge doit permettre la résolution des épisodes thymiques, mais elle doit aussi permettre de prévenir de futures rechutes. La figure suivante permet de visualiser différentes évolutions possibles d'un trouble bipolaire. (207)

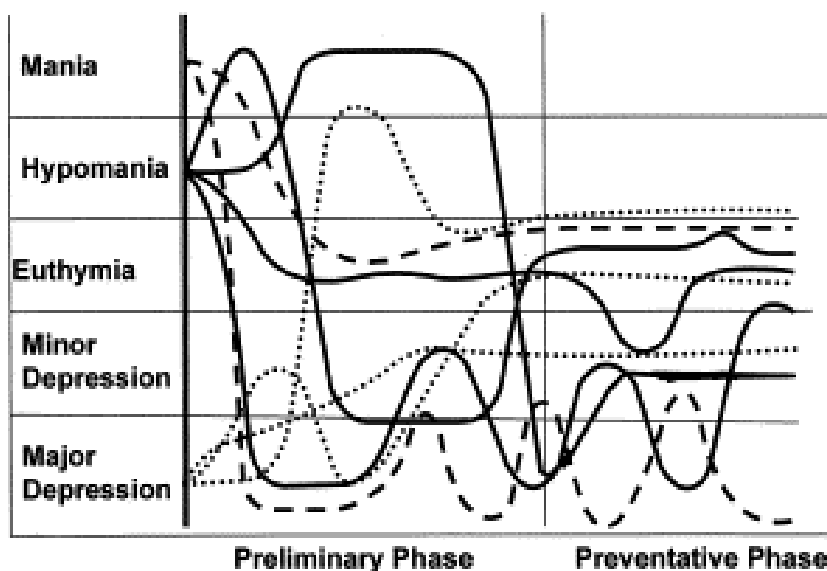


Figure 2 : évolution du trouble bipolaire et traitement(207)

La figure suivante permet de visualiser les différentes phases du traitement. (208) La courbe de l'humeur permet de visualiser l'évolution de la symptomatologie thymique : au début l'humeur est euthymique puis il y a apparition de symptômes subsyndromiques pour finalement aboutir à un syndrome thymique (maniaque ou dépressif) avant de se rétablir progressivement. La réponse au traitement est obtenue lorsque la courbe de l'humeur change de direction (ici vers le haut). Le patient entre en rémission lorsqu'il ne présente plus de symptômes puis il atteindra la phase de rétablissement après une période de temps. Lorsque le patient est en rémission et qu'il présente de nouveau des symptômes, on parle de rechute tandis qu'une fois le rétablissement est obtenu, si de nouveaux symptômes apparaissent ce sera dans le cadre d'un nouvel épisode thymique, on parlera de récurrence.

En dessous il est possible de voir les 3 étapes d'une prise en charge :

- Prise en charge curative de l'épisode lorsqu'il y a un syndrome thymique
- Traitement de « continuation » lorsque le sujet est en rémission
- Traitement de maintenance une fois que l'épisode est terminé, lors du rétablissement

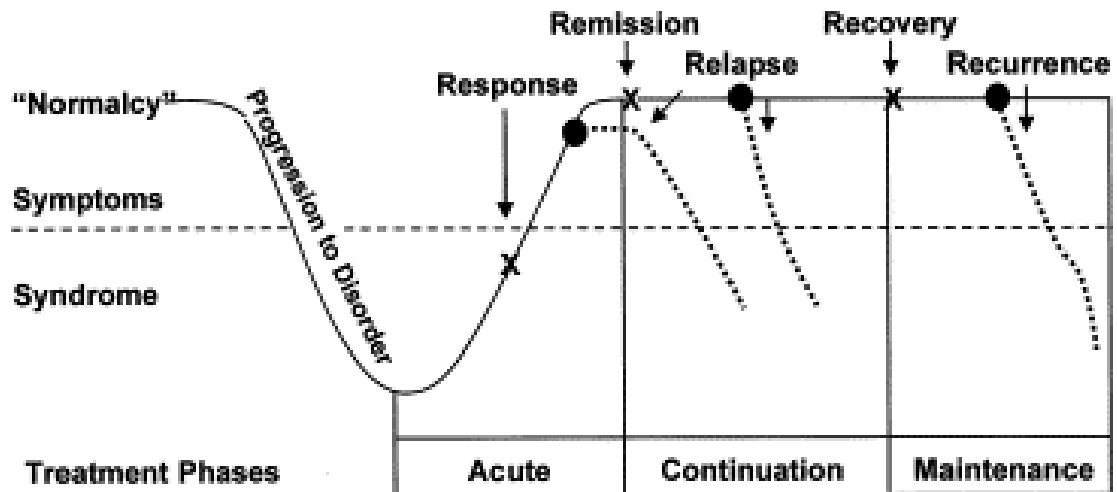


Figure 3 : les différentes phases du traitement du trouble bipolaire (208)



## 5. Recommandation de la CANMAT et de la ISBD 2018(209)

### a) *Le trouble bipolaire type 1*

#### (1) Traitement pharmacologique des épisodes maniaques

##### 1) Principes généraux :

L'examen clinique d'un patient en phase maniaque doit comprendre une évaluation immédiate du risque de comportement auto et hétéro-agressif, du degré d'insight, de la capacité du patient à adhérer à la prise en charge, des comorbidités et de son entourage social. Un examen clinique somatique avec des examens paracliniques biologiques doivent être réalisés. L'ensemble de ces éléments orientera les modalités de prise en charge (ambulatoire ou en hospitalisation).

Avant la mise en place d'un traitement pharmacologique, il est indispensable d'éliminer des symptômes induits par des toxiques, des traitements médicamenteux ou toute affection somatique générale. Le traitement antidépresseur doit être arrêté. Si le patient est déjà diagnostiqué, il est approprié d'initier directement un traitement antimaniaque. S'il s'agit du premier épisode maniaque, il est conseillé de surveiller le patient quelques temps après l'arrêt de l'antidépresseur et de réaliser des investigations supplémentaires. Il faut aider les patients dans l'arrêt des stimulants, y compris le café et l'alcool. Il faut également évaluer les thérapies actuelles et passées ainsi que leur efficacité, dans l'optique de choisir un traitement adéquat.

Une fois la rémission symptomatique obtenue, les psychothérapies doivent être utilisées afin d'encourager l'engagement dans la prise en charge, de réduire les symptômes résiduels, d'aider à identifier les symptômes résiduels et d'aider à la réhabilitation fonctionnelle.

##### 2) Initiation ou optimisation du traitement et vérification de l'observance :

Il est recommandé d'utiliser pour l'ensemble des patients un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou une combinaison de traitements.

##### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

Environ 50% des patients auront une amélioration significative de leurs symptômes maniaques (en 3 à 4 semaines) avec une monothérapie. (210)

Les traitements suivants sont tous recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne, sont d'efficacité comparable et à utiliser dans l'ordre suivant (sauf préférence du patient ou contre-indication) : lithium, quétiapine, divalproex, anesapine, aripiprazole, paliperidone (si >6 mg/j), rispéridone et cariprazine.

La carbamazépine, l'olanzapine, la ziprasidone et l'halopéridol sont également des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne en termes d'efficacité mais relayé en traitement de 2<sup>de</sup> ligne du fait de leur risque d'effets secondaires.

### Combinaison de traitements de 1<sup>ère</sup> ligne :

Les polythérapies avec quétiapine / aripiprazole / rispéridone / anesapine + lithium / divalproex sont recommandées en 1<sup>ère</sup> ligne et sont plus efficaces que le lithium ou le divalproex prescrit en monothérapie.

De façon générale, les co-prescriptions sont préférées à la monothérapie par thymorégulateur car il y aurait environ 20% de plus de patients répondeurs avec ce schéma thérapeutique. Certaines études suggèrent l'utilité d'une bithérapie comparée à la monothérapie d'antipsychotiques atypiques, notamment la bithérapie lithium + quétiapine qui s'avère plus efficace que la quétiapine seule.

Le choix d'une prescription d'un traitement par mono ou polythérapie doit considérer sur les éléments suivants : histoire médicamenteuse du patient, effets indésirables et le choix du patient.

En cas d'inefficacité, il faut optimiser les posologies, s'assurer de l'observance médicamenteuse et identifier un éventuel abus de substance avant de changer ou d'ajouter un traitement.

La réponse thérapeutique doit être obtenue au bout d'une à deux semaines en fonction de la molécule thymorégulatrice choisie. Après ce délai il est recommandé de changer ou d'ajouter un traitement.

### 3) Ajouter ou changer de classe (entre traitements de 1<sup>ère</sup> ligne) :

Il est ensuite conseillé d'ajouter ou de switcher vers une autre molécule de 1<sup>ère</sup> ligne, exceptions faites pour la paliperidone et la ziprasidone.

En raison de l'efficacité et de la tolérance prouvées des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne, les traitements de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes ne doivent être envisagés qu'après échec de toutes les co-prescriptions de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

### 4) Ajouter ou changer de classe (traitements de 2<sup>ème</sup> ligne) :

Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne incluent la monothérapie par olanzapine / carbamazépine / ziprasidone / halopéridol ou les bithérapies avec olanzapine + lithium / divalproex.

L'ECT est recommandé en traitement de 2<sup>de</sup> ligne car elle pourrait avoir une efficacité chez 80% des patients. Il est préférable d'utiliser un protocole avec des électrodes bi-frontales à raison de 2 à 3 séances par semaine.

5) Ajouter ou changer de classe (traitements de 3<sup>ème</sup> ligne) :

Ils comprennent la monothérapie par chlorpromazine / clonazépam / clozapine / tamoxifène et les bithérapies par carbamazépine ou oxcarbazépine / halopéridol / tamoxifène + lithium / valproex.

Il est également possible d'utiliser les rTMS du cortex préfrontal droit en traitement adjuvant à la pharmacothérapie.

6) Les comorbidités aiguillant le choix d'un traitement :

En cas de comorbidité anxieuse, il est conseillé d'utiliser le divalproex, la quétiapine ou l'olanzapine. La carbamazépine semble aussi pouvoir être utile.

Chez les personnes souffrant de manie avec caractéristiques mixtes (10 à 30% des patients en fonction des définitions (211)) il est recommandé de prescrire préférentiellement des antipsychotiques atypiques ou le divalproex.

Pour les épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques, il n'existe que des recommandations basées sur l'expérience clinique suggérant l'utilisation d'une bithérapie par lithium/divalproex + antipsychotique atypique.

En présence de cycles rapides il est primordial de prendre en charge les éléments pouvant être à leur origine, en effet ils sont fréquemment associés à l'hypothyroïdie, les abus de substance et la prescription d'antidépresseur. Il n'existe pas de littérature suffisante pouvant permettre de recommander un traitement préférentiel mais il semblerait que les bithérapies soient plus efficaces que les monothérapies (les trithérapies n'ont pas montré d'efficacité supérieure aux bithérapies).

Il n'existe aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des troubles bipolaires avec caractéristiques saisonnières.

(2) Prise en charge aiguë des épisodes dépressifs

La dépression bipolaire est la phase durant laquelle la majorité des suicides ont lieu et la majorité des tentatives de suicides est due à des intoxications médicamenteuses volontaires, c'est pour cela qu'il est primordial pour le praticien de garder à l'esprit les risques de toxicité et de létalité d'un traitement avant de le prescrire (notamment benzodiazépines et opioïdes).

Il faut également éviter de prescrire les traitements pouvant induire des troubles cognitifs, en effet ces derniers sont directement liés à un mauvais fonctionnement social. En ce sens les thérapies cognitives peuvent être essayées à titre expérimental.

Les psychothérapies (thérapies cognitives et comportementales (TCC), thérapies familiales, thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS)) peuvent également se montrer utiles en complément de la pharmacothérapie.

### 1) Principes généraux :

L'examen clinique doit permettre d'identifier la sévérité de la dépression et des symptômes associés, le risque suicidaire, la capacité du patient à adhérer à un schéma thérapeutique, la présence ou non d'un support social et enfin son niveau de fonctionnement. Il est nécessaire de le compléter avec des examens biologiques.

Avant la mise en place d'un traitement pharmacologique, il est indispensable d'éliminer les symptômes induits par des toxiques, des traitements médicamenteux ou toute affection somatique générale. Les patients sont encouragés à arrêter tout stimulant et à limiter la nicotine, la caféine, les substances addictives.

Il est important de réaliser l'histoire de la maladie et d'analyser les traitements pris antérieurement et actuellement ainsi que leur efficacité. Si l'épisode dépressif suit une interruption de traitement, il est conseillé de réintroduire ce traitement.

La psychoéducation et autres stratégies thérapeutiques psychosociales devraient être réalisées en parallèle du traitement pharmacologique afin d'améliorer l'adhérence, diminuer les symptômes résiduels et les idées suicidaires, aider à identifier les signes précoces de la maladie et aider à recouvrer un bon niveau de fonctionnement.

### 2) Initiation ou optimisation du traitement et vérification de l'observance :

Les traitements suivants sont indiqués en 1<sup>ère</sup> intention en monothérapie : quétiapine (300 mg/j), lurasidone, lithium (concentration= 0,8-1,2 meq/L), lamotrigine (>200 mg/j). La lurasidone et la lamotrigine sont également recommandés en 1<sup>ère</sup> intention en tant que traitement adjuvant. Les données de la littérature ne permettent pas de préjuger d'un traitement supérieur dans cette liste mais les auteurs de la guideline recommandent l'utilisation de la quétiapine chez un patient n'ayant jamais eu de traitement auparavant, dans les autres cas le choix se fait en fonction des traitements déjà pris par le patient.

### 3) Ajouter ou changer de classe (traitements de 1<sup>ème</sup> ligne) :

L'évaluation de l'efficacité du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne doit s'effectuer après 2 semaines, à l'exception de la lamotrigine (augmentation progressive des doses).

Afin de décider s'il est préférable de changer ou d'ajouter un traitement, il faut que le clinicien se pose la question de l'effet recherché au long terme et prenne en compte les comorbidités et les effets indésirables. De ce fait les stratégies thérapeutiques chez un patient ayant déjà un traitement préventif efficace sur les manies seront différentes que chez un patient sans traitement préventif en place.

De manière générale les auteurs recommandent la monothérapie à la polymédication bien que celle-ci soit souvent nécessaire en pratique clinique.

Chez un patient étant déjà sous traitement antidépresseur à dose efficace, il est recommandé de l'arrêter ou de changer de classe d'antidépresseur sauf si celui-ci a fait ses preuves en termes de bénéfice soit dans la réduction de la sévérité des

symptômes soit dans la diminution de la fréquence des épisodes. Tout arrêt ou changement de traitement doit se réaliser progressivement sauf s'il existe une indication médicale à l'arrêter brutalement.

Il est recommandé d'essayer toutes les options thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne à dose efficace et pendant une durée suffisante avant de passer aux stratégies de 2<sup>ème</sup> ligne.

#### 4) Ajouter ou changer de classe (traitement de 2<sup>ème</sup> ligne) :

Il est possible de prescrire le divalproex en monothérapie.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et le bupropion ont leur indication en tant que traitement adjuvant avec le lithium/divalproex/antipsychotiques atypiques. Ce schéma thérapeutique a fait ses preuves dans une récente méta-analyse réalisée par McGirr et al.(212). Il faut néanmoins garder à l'esprit le risque de virage hypo/maniaque ou de cycle rapide induit par les antidépresseurs. En ce sens il est contre-indiqué d'utiliser les antidépresseurs en monothérapie et en cas de bithérapie il est essentiel d'éduquer le patient et ses proches aux signes précoces de rechute.

L'ECT s'avère utile, notamment chez les patients résistants chez qui il faut obtenir une réponse rapide, ceux avec une dépression sévère avec risque suicidaire imminent/catatonie/caractéristiques psychotiques et enfin chez les patients chez qui il est nécessaire d'obtenir une réponse rapide afin de pouvoir le stabiliser somatiquement parlant.

Enfin il est possible d'utiliser la cariprazine et la bithérapie olanzapine/fluoxétine

Il est recommandé d'avoir utilisé toutes les stratégies thérapeutiques possibles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne avant de passer à la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

#### 5) Ajouter ou changer de classe (traitements de 3<sup>ème</sup> ligne) :

Il est possible de prescrire l'olanzapine et la carbamazépine en monothérapie.

Les traitements suivants ont une indication seulement en tant que traitement adjuvant : aripiprazole, armodafinil, anesapine, acide eicosapentaénoïque, kétamine intra-veineuse, lévothyroxine, modafinil, N-acétylcystéine, pramipexole, rTMS, les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNA).

La thérapie lumineuse et la privation totale de sommeil peuvent également être utilisées en traitement adjuvant.

La kétamine bien qu'efficace et d'action rapide a été déclassée en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne du fait de son caractère invasif, de sa courte durée d'action et du manque d'études de tolérance au long cours. Ainsi si une réponse rapide est nécessaire, la kétamine peut être envisagée avant dans les stratégies thérapeutiques.

## 6) Comorbidités aiguillant le choix d'un traitement :

En cas de nécessité de réponse rapide, il est recommandé d'utiliser la quétiapine ou la lurasidone qui sont efficaces dès la 1<sup>ère</sup> semaine, l'ECT, la cariprazine et la bithérapie olanzapine-fluoxétine et enfin la lamotrigine (efficace même si instauration progressive chez les patients avec détérioration cognitive et ralentissement psychomoteur).

Si un traitement antérieur s'est avéré efficace, il est possible de le réintroduire.

En cas d'anxiété importante, il est recommandé d'utiliser en 1<sup>er</sup> recours la quétiapine et la bithérapie olanzapine-fluoxétine puis la lurasidone et enfin le divalproex, la rispéridone et la lamotrigine qui semblent avoir un effet limité.

Devant un épisode dépressif avec caractéristiques mixtes, la majorité des patients aura besoin d'une polythérapie. La bithérapie olanzapine-fluoxétine, l'anesapine et la lurasidone ont démontré leur efficacité. Il est contre-indiqué d'utiliser les antidépresseurs chez les patients en phase mixte.

Il n'existe pas de recommandation officielle pour les patients ayant un épisode dépressif avec caractéristiques mélancoliques mais l'expérience clinique suggère l'efficacité des ECT.

En présence d'un épisode dépressif avec caractéristiques atypiques, la tranylcypromine semble avoir démontré une certaine efficacité, sous couvert d'une prescription conjointe de lithium / divalproex / antipsychotique atypique. Il faut également prendre en considération les potentielles interactions médicamenteuses et alimentaires.

Aucun traitement n'a démontré sa supériorité dans la prise en charge des épisodes dépressifs avec caractère saisonnier.

Jusqu'à 20% des patients peuvent expérimenter des symptômes psychotiques dans la dépression bipolaire. Il existe peu de littérature sur le sujet mais les auteurs suggèrent l'efficacité de l'ECT et des antipsychotiques dans cette indication.

En présence de cycle rapide, il faut dans un premier temps supprimer tout élément pouvant être à leur origine. Ensuite bien qu'il n'existe pas de preuve solide de l'efficacité d'un traitement spécifique, le lithium, le divalproex, l'olanzapine et la quétiapine semblent avoir une efficacité similaire. Les antidépresseurs sont contre-indiqués.

## (3) Traitement de fond

### 1) Le besoin de stratégies au long cours

La grande majorité des patients bipolaires auront besoin d'un traitement au long cours afin de prévenir les rechutes, de réduire les symptômes résiduels et d'améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie.

L'idée que le trouble bipolaire est une maladie neuroprogressive est de plus en plus présente, ainsi chaque décompensation est associée à des modifications structurelles du cerveau.

Il est donc indispensable d'initier un traitement dès le 1<sup>er</sup> épisode afin d'espérer pouvoir améliorer le pronostic en minimisant l'évolution du trouble.

Il est également nécessaire d'identifier les situations de non-observance médicamenteuse elles peuvent mener le clinicien à penser que le patient ne répond pas au traitement et mener ainsi à des augmentations de dose, des changements de thérapeutique ou à des co-prescriptions.

## 2) Les interventions psychosociales

Bien que les traitements médicamenteux constituent le socle du traitement de maintenance, il est souvent insuffisant pour prévenir les rechutes. De ce fait il est nécessaire que le patient puisse bénéficier de psychothérapies, celles-ci permettant de réduire les récurrences de 15%.

La psychoéducation est la seule psychothérapie de grade A indiquée dans le traitement de maintenance mais il est également recommandé d'avoir recours à d'autres thérapies (de grade B) telles que la TIPARS, les TCC, les pairs-aidants ou les thérapies familiales.

## 3) Traitements pharmacologiques de maintenance : généralités

De nombreux agents utilisés pour la phase aiguë ont également une indication dans la prise en charge au long cours, de ce fait tout traitement ayant fait preuve de son efficacité en phase aiguë peut être continué en tant que traitement de maintenance. Il existe cependant une exception à cela : les antidépresseurs ne sont pas recommandés au long cours bien que certains résultats tendent à montrer que l'arrêt de l'antidépresseur puisse conduire à déstabiliser l'humeur.

Chez les patients qui n'avaient pas ou ne dépendent pas à un traitement, il est essentiel de réaliser un interrogatoire méticuleux reprenant une histoire de la maladie de qualité incluant tous les épisodes, la polarité dominante et du dernier épisode, l'histoire familiale, les réponses aux anciens traitements, les comorbidités psychiatriques.

Il est recommandé de suivre les patients et de faire des dosages sanguins régulièrement afin d'encourager l'adhérence médicamenteuse, de détecter les signes précoces de rechute et de limiter les effets indésirables.



#### 4) Traitements pharmacologiques de maintenance : initier ou optimiser un traitement, vérifier l'adhérence

Le choix du traitement de maintenance doit être discuté avec le patient. En cas de préférence du patient pour un traitement, il est indiqué en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, dans les cas contraires il est recommandé d'utiliser les molécules dans l'ordre suivant : lithium, quétiapine, divalproex, lamotrigine, anesapine, aripiprazole per os ou injectable, quétiapine + lithium/divalproex et enfin aripiprazole + lithium/divalproex.

En cas de prescription d'un antipsychotique atypique avec du lithium ou du divalproex, le risque de récurrence est diminué à 6 mois, au-delà de cette période il est nécessaire de réévaluer la balance bénéfique risque.

En cas de non-réponse il faut optimiser la posologie et s'assurer de la bonne compliance médicamenteuse puis changer de traitement parmi les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne avant de passer aux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne.

#### 5) Traitements pharmacologiques de maintenance : 2<sup>ème</sup> ligne

L'olanzapine est relayée en traitement de 2<sup>de</sup> ligne car elle reste potentiellement inductrice d'effets secondaires importants.

La rispéridone en injection bimensuelle ou par voie orale (per os > intramusculaire) est recommandée pour la prévention des épisodes maniaques.

La carbamazépine a démontré son efficacité seulement dans des essais comparatifs. La paliperidone est supérieure au placebo mais inférieure à l'olanzapine dans la prévention des récurrences thymiques. Enfin la ziprasidone et la lurasidone en traitement adjuvant per os semblent avoir une efficacité.

#### 6) Traitements pharmacologiques de maintenance : 3<sup>ème</sup> ligne

Les traitements utilisables en 3<sup>ème</sup> ligne sont les suivants : aripiprazole + lamotrigine, clozapine, gabapentine, olanzapine + fluoxétine.

#### 7) Comorbidités aiguillant le choix de traitement

Le lithium est le traitement gold-standard, étant efficace sur la prévention des épisodes maniaques et dépressifs mais également sur le risque suicidaire.

La lamotrigine est plus efficace chez les patients avec une polarité dépressive dominante ou avec comorbidité anxieuse.

La quétiapine est efficace dans la prévention des épisodes dépressifs, maniaques et mixtes et semble plus particulièrement efficace chez les patients avec des symptômes mixtes.

L'anésapine est utilisable dans la prévention de la manie et de la dépression (prévention manie>dépression).

La carbamazépine semble plus utile chez les patients souffrant de trouble schizo-affectif, de trouble bipolaire type 2 ou de trouble bipolaire avec caractéristiques atypiques.

En cas de résistance au traitement médicamenteux il faut réaliser le génotypage des cytochromes P450 2D6 et 3A4.

Il est également possible d'avoir recours à la rispéridone injectable x1/15j en monothérapie ou en traitement adjuvant mais aussi à l'aripiprazole injectable x1/mois.

Enfin il est possible en dernier recours d'utiliser la clozapine en bithérapie.

### *b) Le trouble bipolaire type 2*

#### 1) Traitement de l'hypomanie

L'hypomanie est à traiter de la même façon que la manie dans le trouble bipolaire type 1.

#### 2) Traitement de la dépression

Seule la quéliapine est recommandée en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne indiqués dans la dépression bipolaire sont les monothérapies de lithium, de lamotrigine, l'électroconvulsivothérapie, de sertraline, de venlafaxine et enfin le bupropion en traitement adjuvant.

Les molécules suivantes sont recommandées en monothérapie en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne : divalproex, fluoxétine, tranylcypromine et ziprasidone. Il est également possible d'utiliser les traitements suivants en tant que traitement adjuvant : agomélatine, kétamine en IV ou sublingual, l'acide éicosapentanoïque, la N-acétylcystéine, le pramipexole et enfin les hormones thyroïdiennes.

La paroxétine est quant à elle non recommandée.

#### 3) Traitement de maintenance

Les traitements de maintenance recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne sont la quéliapine, le lithium et la lamotrigine.

Il est ensuite possible d'utiliser les traitements de seconde ligne, à savoir la venlafaxine et la fluoxétine.

Enfin le prescripteur pourra avoir recours en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne aux médicaments suivant : carbamazépine, divalproex, escitalopram, rispéridone, autres antidépresseurs

## 6. Recommandations de l'AFBPN 2014(213)

Ces recommandations de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie portent sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire, en phase aiguë mais également en phase inter critique.

### a) *Traitement en phase aiguë*

#### (1) *Prise en charge des phases maniaques et hypomaniaques*

S'il s'agit d'un premier épisode ou d'un épisode chez un patient non traité par stabilisateur de l'humeur, il est recommandé d'utiliser le schéma suivant :

- Manie : monothérapie par lithium/anticonvulsivant/antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération ou bithérapie par lithium + antipsychotique atypique/anticonvulsivant ou antipsychotique atypique + anticonvulsivant
- Manie avec caractéristiques psychotiques : antipsychotique 2<sup>ème</sup> génération en monothérapie ou en bithérapie avec anticonvulsivant/lithium
- Manie avec caractéristiques mixtes : monothérapie par anticonvulsivant/antipsychotique atypique ou une bithérapie de ces 2 classes
- Hypomanie : monothérapie par lithium/anticonvulsivant/antipsychotique typique

L'efficacité du traitement sera réévaluée à 4 semaine pour le lithium, 3 semaines pour les anticonvulsivants et l'ECT, 2 semaines pour les antipsychotiques atypiques. La réponse partielle ou l'inefficacité du traitement choisi ne pourra être objectivée qu'après cette durée. Dans ce cas, il est préconisé de :

- S'assurer de la compliance au traitement
- D'augmenter la posologie
- De mettre en place une bithérapie avec une autre classe de stabilisateur de l'humeur ou de changer de classe un des traitements (avec molécule de 1<sup>ère</sup> ligne puis de 2<sup>nd</sup> ligne si toujours inefficace)

En cas de rechute ou récurrence sous stabilisateur de l'humeur, il est conseillé de suivre la séquence suivante :

- Interrompre le traitement antidépresseur
- Vérifier l'observance et majorer la posologie du traitement
- Réaliser une bithérapie avec un deuxième stabilisateur de l'humeur de 1<sup>ère</sup> puis 2<sup>de</sup> ligne ou changer de stabilisateur de l'humeur
- Envisager l'électroconvulsivothérapie

Face à une agressivité ou une agitation, il est recommandé de :

- Privilégier la voie per os à la voie injectable
- D'ajouter un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération ou une benzodiazépine

## (2) Prise en charge des phases dépressives

Les experts considèrent ici qu'un effet antidépresseur peut être obtenu par la coprescription d'un stabilisateur de l'humeur antimaniaque et d'un antidépresseur. Ils recommandent :

- En 1<sup>ère</sup> intention d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- En 2<sup>de</sup> intention les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, l'aglométine, la mirtazapine, la miansérine et la tianeptine
- La contre-indication des inhibiteurs de la monoamine oxydase
- Une utilisation déconseillée des tricycliques

Chez les patients non traités, il est recommandé d'utiliser :

- Intensité légère ou modérée : quéliapine/lithium/lamotrigine.
- Intensité sévère : quéliapine en monothérapie ou bithérapie antidépresseur + lithium/anticonvulsivant/antipsychotique de 2<sup>ème</sup> génération.
- Avec caractéristiques mixtes : monothérapie par quéliapine/anticonvulsivant ou bithérapie anticonvulsivant + antipsychotique 2<sup>ème</sup> génération, et en 2<sup>ème</sup> ligne l'utilisation de lithium en monothérapie ou avec un antipsychotique 2<sup>ème</sup> génération.
- Avec caractéristiques psychotiques : monothérapie par quéliapine ou antipsychotique atypique + antidépresseur, et en seconde ligne une bithérapie antidépresseur+ lithium/anticonvulsivant ou antipsychotique atypique + lithium.

L'inefficacité sera réévaluée après une durée dépendant de la molécule. En cas de réponse insuffisante ou d'absence de réponse, le praticien appliquera le même schéma thérapeutique qu'en cas d'inefficacité en phase hyperthymique.

Il faut noter que les auteurs contre-indiquent tout traitement antidépresseur en cas de cycle rapide ou de caractéristiques mixtes dans l'épisode en cours mais également dans tous les épisodes si utilisés en monothérapie. Ils recommandent également d'éviter les antidépresseurs chez les sujets ayant déjà eu un virage maniaque sous anti-dépresseur.

### *b) Traitement au long cours*

Dans tous les cas, un traitement prophylactique est recommandé dès que le diagnostic de trouble bipolaire est posé. Le choix de la prise en charge se fera en fonction de :

- La polarité dominante du trouble
- L'évaluation du risque suicidaire
- L'efficacité du traitement en phase aiguë
- L'intensité des épisodes
- Un antécédent de virage sous antidépresseur
- La notion de cycle rapide
- Les comorbidités psychiatriques et somatiques
- Le choix et l'observance du patient
- Les effets secondaires du traitement

Il est conseillé de poursuivre le traitement de la phase aiguë ou de mettre en place un traitement avec effet préventif de la polarité dominante du trouble.

Il est recommandé de poursuivre le traitement le plus longtemps possible, en prenant compte des éléments suivants :

- Antécédents familiaux de trouble bipolaire au 1<sup>er</sup> degré ou de plus de 3 épisodes dépressifs caractérisés
- Intensité des épisodes
- Caractéristiques de l'épisode index : conduites suicidaires, caractéristiques psychotiques, âge précoce
- Comorbidités psychiatriques ou intervalle libre entre 2 épisodes de courte durée ou présence de symptômes résiduels

Enfin les experts recommandent l'utilisation d'antipsychotique à action prolongée chez les patients avec faible observance ou avec récurrences fréquentes mais aussi chez les patients avec comorbidité psychiatrique ou avec une polarité dominante maniaque.

## 7. Recommandations de la CINP 2017(214)

### a) *Traitement des phases hypomaniaques et maniaques*

Il est avant tout nécessaire de mettre le patient dans un environnement calme afin de limiter les stimuli externes.(215)

L'impulsivité et le risque de passage auto ou hétéro-agressif doivent être évaluées immédiatement. L'hypomanie et la manie doivent être traitées de la même façon bien que le syndrome maniaque puisse requérir des doses plus importantes de traitement.

#### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

- Arrêter tout traitement anti-dépresseur
- Evaluer la présence d'antécédents de symptômes psychotiques
- Démarrer par une monothérapie par une des molécules suivantes : aripiprazole, paliperidone, quétiapine, rispéridone, valproate, anisapine ou cariprazine.
- Si le patient est déjà traité par une de ces molécules, switcher vers une autre molécule de 1<sup>ère</sup> ligne
- Considérer la thérapie interpersonnelle avec aménagement des rythmes sociaux comme traitement adjuvant au traitement médicamenteux.
- S'il existe une inefficacité ou des contre-indications pour l'ensemble de ces traitements, passer au traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

#### Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :

- Instaurer une monothérapie par olanzapine, carbamazépine, lithium, ziprasidone ou halopéridol
- Co prescription de lithium ou valproate avec l'anesapine/aripiprazole/olanzapine/halopéridol
- Lithium + allopurinol
- Valproate + neuroleptique 1<sup>ère</sup> génération ou célécoxib

#### Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :

- Combinaison de lithium ou valproate avec quétiapine ou rispéridone

#### Traitement 4<sup>ème</sup> ligne :

- Monothérapie d'oxcarbazépine
- Adjonction d'ECT au traitement pharmacologique
- Monothérapie par tamoxifène, pimozide ou chlorpromazine
- Lithium ou valproate + tamoxifène ou rispéridone + lithium
- En cas d'épisode mixte, le traitement de 1<sup>er</sup> choix est la combinaison d'olanzapine et de fluoxétine ou une monothérapie par ziprasidone.

### Traitement 5<sup>ème</sup> ligne :

- Multiples possibilités de polythérapie selon l'expérience du praticien

#### *b) Traitement des phases dépressives*

La 1<sup>ère</sup> évaluation à faire est celle du risque suicidaire. Ensuite il faut explorer l'insight du patient et sa volonté à être pris en charge afin de décider d'une éventuelle hospitalisation.

### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

- Commencer par un traitement par quétiapine ou lurasidone
- Considérer les thérapies cognitivo-comportementales comme un traitement adjuvant, ne jamais utiliser en monothérapie

### Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :

- Monothérapie d'olanzapine ou en combinaison avec fluoxétine
- Combinaison de stabilisateur de l'humeur avec lurasidone ou modafinil ou pramipexole
- Lithium + lamotrigine ou pioglitazone
- Ajouter escitalopram ou fluoxétine au traitement déjà en cours
- En cas de comorbidité anxieuse, ajouter paroxétine ou quétiapine ou valproate ou lurasidone et envisager le mindfulness en traitement adjuvant

### Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :

- Monothérapie par valproate, aripiprazole, imipramine, phénelzine ou lamotrigine
- Lithium + L-sulpiride

### Traitement de 4<sup>ème</sup> ligne :

- Monothérapie par lithium ou tranylcypromine
- Venlafaxine avec traitement anti maniaque
- Stabilisateur de l'humeur + modafinil ou kétamine intraveineuse
- Lithium + fluoxétine ou lamotrigine ou oxcarbazépine
- Lévothyroxine + stabilisateur de l'humeur



### Traitement de 5<sup>ème</sup> ligne :

- ECT
- Multiples possibilités de polythérapie selon l'expérience du praticien

#### *c) Traitement de maintenance en phase euthymique*

Le traitement de la phase aiguë doit être maintenu au moins 2 mois ou jusqu'à disparition complète des symptômes, avant d'être progressivement remplacé par le traitement de maintenance.

En cas de persistance de symptômes résiduels à distance de l'épisode il faut envisager de rajouter un traitement, en fonction de la polarité des signes cliniques, bien que ceci puisse mener à une polythérapie avec faible validation scientifique.

Il est recommandé de prendre en considération l'avis du patient, surtout si ce dernier a pu profiter de psychoéducation. Le traitement de maintenant devrait être prescrit à vie une fois le diagnostic de trouble bipolaire réalisé sauf après un premier épisode maniaque/mixte isolé chez un patient avec une balance bénéfique risque négative ou chez un patient avec suivi très rapproché capable de reconnaître les signes précoces de la maladie.

Ensuite il est important d'identifier la polarité dominante du trouble bipolaire, la présence ou non de manifestations psychotiques et enfin la notion d'épisodes mixtes ou de cycles rapides.

### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :

- Prendre en considération la polarité dominante
- Commencer avec lithium ou aripiprazole ou olanzapine ou paliperidone ou quétiapine ou rispéridone (y compris rispéridone injectable)
- Envisager l'adjonction de TCC et de psychoéducation

### Traitement de 2<sup>de</sup> ligne :

- Ajouter fluoxétine ou lithium ou lamotrigine
- Lithium + carbamazépine
- Quétiapine + lithium ou valproate
- Olanzapine ou aripiprazole + régulateur de l'humeur

### Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne :

- Ajouter rispéridone injectable ou valproate ou carbamazépine ou N-acétylcystéine au traitement déjà prescrit

#### Traitement de 4<sup>ème</sup> ligne :

- Lithium + lamotrigine
- Envisager venlafaxine ou halopéridol
- Prendre en considération la polarité dominante et ajouter n'importe quel traitement ayant prouvé son efficacité en phase aiguë correspondante, et ce même s'il n'a pas fait preuve de son efficacité en phase de maintenance

#### Traitement de 5<sup>ème</sup> ligne :

- Toute combinaison entre traitement de 1<sup>ère</sup> et 4<sup>ème</sup> ligne
- Envisager des ECT de maintenance
- Multiples possibilités de polythérapie selon l'expérience du praticien
- Envisager la TIPARS

## 8. Recommandation de la NICE(216) (février 2020)

### *a) Prise en charge de la dépression*

Il est possible d'utiliser une psychothérapie ayant fait ses preuves dans au moins un essai contrôlé randomisé (soit en termes de diminution des symptômes dépressifs soit dans la réduction de la fréquence des rechutes), notamment la TIPARS, les TCC ou les thérapies familiales. Il faut informer le patient des effets escomptés mais aussi des risques liés à la psychothérapie et également réaliser une surveillance rapprochée de l'état clinique.

En cas de dépression modérée à sévère, il est recommandé de prescrire de la quétiapine en monothérapie ou la bithérapie olanzapine-fluoxétine. En cas de réticence de la part du patient il est possible d'utiliser de prescrire de la lamotrigine ou de l'olanzapine en monothérapie.

En cas de dépression modérée à sévère chez une personne traitée par lithium il convient de vérifier la lithiémie et de réaliser un ajustement posologique si nécessaire ou de co-prescrire de la quétiapine ou olanzapine-fluoxétine et en cas d'inefficacité arrêter la bithérapie choisie pour mettre en place lithium + lamotrigine. En cas de réticence de la part du patient il est possible de prescrire du lithium + olanzapine/lamotrigine.

Chez une personne traitée par valproate et étant en phase dépressive d'intensité modérée à sévère, il faut optimiser la posologie puis ajouter la bithérapie fluoxétine + olanzapine ou une monothérapie de quétiapine, ou en cas de réticence de la part du patient une monothérapie par olanzapine ou lamotrigine. Si la co-prescription de valproate avec ces traitements ne fonctionne pas, co-prescrire valproate + lamotrigine.

Il faut garder à l'esprit que ces traitements sont potentiellement létaux à forte dose et de ce fait il faut limiter les doses chez les personnes à haut risque suicidaire.

Dans le mois suivant la résolution de l'épisode dépressif, il convient de discuter du traitement de maintenance et d'en expliquer les effets bénéfiques attendus au long cours mais également les éventuels effets délétères. Si le patient souhaite poursuivre le traitement psychothérapeutique ou médicamenteux de la phase aiguë, il convient de le réévaluer entre 3 et 6 mois.

### *b) Prise en charge de l'état maniaque ou hypomaniaque*

Dans un premier temps il faut fournir un environnement calme, sans stimulation. Il faut également encourager les patients à entretenir des relations de qualité avec leurs proches, les aidants. Il est également important de les encourager à différer toute prise de décision importante, une fois l'épisode thymique résolu.

Si le patient est sous traitement antidépresseur il est conseillé soit d'arrêter ce traitement soit de prescrire un antipsychotique (que l'antidépresseur soit arrêté ou non). Si la personne suit un traitement par thymorégulateur et antidépresseur, il est recommandé d'arrêter l'antidépresseur.

Si le patient ne prend aucun traitement et en fonction du contexte clinique (anciens traitements efficaces ou mal tolérés, comorbidités somatiques et psychiatriques) et de la préférence du patient, il faut proposer l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone ou l'halopéridol. En cas d'inefficacité à dose optimale ou de mauvaise tolérance il convient de changer pour une autre de ces 4 molécules. Si la réponse thérapeutique n'est toujours pas obtenue, réaliser une bithérapie avec du lithium. En cas de nouvel échec ou de contre-indication au lithium il est possible de prescrire du valproate.

Chez un patient présentant un état euphorique et déjà traité par lithium, il faut dans un premier temps vérifier les taux sériques de lithium afin de s'assurer d'être dans l'intervalle thérapeutique. Si la lithiémie est correcte il faut envisager une bithérapie lithium + olanzapine/quétiapine/rispéridone/halopéridol.

Chez un patient qui prend déjà un thymorégulateur au long cours ayant un effet préventif sur les décompensations hyperthymiques, il est recommandé d'optimiser le traitement jusqu'à posologie efficace. En cas d'inefficacité co-prescrire de l'olanzapine, de la quétiapine, de la rispéridone ou de l'halopéridol.

En cas de manie sévère et d'échec des stratégies thérapeutiques citées au-dessus il est possible d'utiliser l'ECT.

Une fois l'épisode résolu, il convient de discuter avec le patient et ses proches de la stratégie thérapeutique pour la prévention de futurs épisodes : garder le traitement curatif de la phase aiguë ou switcher vers une molécule étant indiquée dans le traitement de maintenance.

En cas de phases mixtes, il convient d'utiliser la même stratégie thérapeutique qu'en cas de phase hyperthymique.

### *c) Prise en charge au long cours*

Il est essentiel de réaliser une psychoéducation au patient et à ses proches après chaque épisode thymique. Celle-ci devrait contenir les éléments suivants : l'évolution du trouble bipolaire, les effets escomptés des traitements psychothérapeutiques et médicamenteux ainsi que les conséquences (positives et négatives) du maintien, d'une diminution ou de l'arrêt de ces traitements, reprendre l'histoire de la maladie du patient (la fréquence et sévérité des épisodes, la réponse aux traitements antérieurs, les symptômes subsyndromiques en phase inter-critique, les signes précoces de rechutes) ainsi que la durée de traitement et la fréquence du suivi.

Les psychothérapies peuvent se réaliser de façon individuelle, en groupe ou avec l'entourage familial. Elles doivent permettre d'apporter les informations suivantes : l'impact des pensées et émotions sur les rechutes, l'autoévaluation de ces éléments, mettre en place des stratégies en cas de rechutes, améliorer la communication et permettre le rétablissement fonctionnel.

Le traitement médicamenteux préventif devrait prendre en considération les traitements ayant prouvé leur efficacité dans la prise en charge des épisodes aigus

ainsi que les préférences du patient (garder ce traitement ou instaurer du lithium). Le lithium doit occuper une place de 1<sup>er</sup> choix dans le traitement au long cours et en cas d'inefficacité il faut envisager d'ajouter du valproate ou en cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication il faut prescrire du valproate ou de l'olanzapine ou encore de la quétiapine si cette dernière s'est avérée efficace dans la prise en charge des épisodes aigus. Il faut éduquer le patient sur les signes précoces de rechutes en cas d'arrêt du traitement préventif et sur la nécessité d'un arrêt progressif et d'un suivi de 2 ans si cette option est choisie.

## 9. Recommandation de la WFSBP(217)

### a) *Prise en charge des phases maniaques (2009)*

Les molécules de grade A disponibles sont les suivantes : aripiprazole, anesapine, carbamazépine, halopéridol, lithium, olanzapine, quétiapine, rispéridone, valproate et ziprasidone.

Les molécules de grade B disponibles sont : chlorpromazine, paliperidone, phénytoïne, tamoxifène et pimozide.

Les molécules de grade C disponibles sont : amisulpride, clonazépam, clozapine, lévétiracetam, lorazépam, nimodipine, oxcarbazépine, retigabine, zonisamide et zotépine.

Enfin le vérapamil est la seule molécule du grade D.

Il est recommandé d'utiliser dans un premier temps les molécules de grade A et d'évaluer la réponse à deux semaines :

- En cas d'efficacité à 15 jours, il est recommandé de continuer le traitement jusqu'à l'obtention de la rémission symptomatique et de le continuer en tant que traitement de maintenance.
- En cas d'efficacité partielle, il est recommandé d'optimiser les posologies du traitement. S'il n'y a toujours pas d'amélioration dans les 3 semaines suivantes, il est conseillé de rajouter un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Si de nouveau il n'existe pas d'amélioration ou que celle-ci est insuffisante il est recommandé de changer une des deux molécules pour une autre de classe A ou B.
- En cas d'inefficacité il est conseillé de changer pour une autre molécule de grade A ou d'envisager une bithérapie en cas de manie sévère. Si l'inefficacité persiste à 2 semaines il convient d'envisager une bithérapie de deux molécules grade A. Si une fois de plus il n'y a pas d'amélioration clinique ou que celle-ci est insuffisante il est recommandé de changer une des deux molécules pour une autre de classe A ou B.

Une fois toutes ces étapes réalisées et en cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle, il est recommandé de recommencer ce schéma avec des molécules de grade B ou de changer une des deux molécules pour une molécule de grade C ou D. En cas de manie sévère il est également possible d'utiliser les ECT ou la clozapine.

### b) *Prise en charge des phases dépressives (2010)*

La seule molécule recommandée en grade 1 est la quétiapine.

Les molécules recommandées en grade 3 sont les suivantes : fluoxétine, lamotrigine, olanzapine, valproate, lamotrigine + lithium, olanzapine + fluoxétine, modafinil + traitement en cours, N-acétylcystéine + lithium/valproate.

Les autres thérapeutiques envisageables de grade 4 et 5 sont multiples et ne font pas l'objet d'essais contrôlés randomisés.

Dans un premier temps il convient d'utiliser une molécule de rang 1 à 5 en prenant en compte : la sévérité des symptômes dépressifs, l'efficacité et la réponse aux traitements antérieurs, la préférence du patient, les comorbidités somatiques et la suicidalité et enfin le profil d'efficacité et de tolérance en tant que traitement de maintenance. Ensuite la prise en charge dépendra de la réponse obtenue à 4 semaines :

- En cas de bonne réponse il est recommandé de suivre le traitement jusqu'à l'obtention de la rémission symptomatique et éventuellement en tant que traitement de maintenance si l'efficacité préventive est prouvée.
- En cas de réponse partielle il convient d'optimiser les posologies, d'envisager une bithérapie ainsi que les psychothérapies. S'il n'existe toujours pas d'amélioration à 4 semaines il faut envisager une bithérapie. En cas d'échec il est recommandé de changer la molécule supposée comme ayant le moins d'efficacité puis de continuer ainsi.
- En cas d'inefficacité il faut changer pour une autre molécule, envisager une bithérapie ou une psychothérapie. S'il n'y a toujours pas d'amélioration à 4 semaines, il faut considérer l'utilisation de traitement adjuvant. En cas d'échec il est recommandé de changer la molécule supposée comme ayant le moins d'efficacité puis de continuer ainsi.

#### *c) Prise en charge des épisodes mixtes (2017)*

Les molécules recommandées dans la prise en charge des épisodes dépressifs mixtes sont : traitement antérieur + ziprasidone (grade 3), olanzapine/carbamazépine/lurasidone en monothérapie ou ECT + traitement antérieur (grade 4).

Les molécules recommandées dans la prise en charge des manies mixtes sont : olanzapine en monothérapie ou avec valproate (grade 2), aripiprazole/paliperidone/quétiapine + valproate ou lithium (grade 3), anesapine/carbamazépine/cariprazine/clozapine/gabapentine + lithium ou valproate/oxcarbazépine + lithium/rispéridone/ antipsychotiques 1<sup>ère</sup> génération/valproate/ziprasidone/ECT + traitement antérieur (grade 4) et enfin topiramate + traitement antérieur (grade 5).

#### *d) Traitement au long cours, de maintenance ou préventif (2013)*

Le traitement au long cours toujours indiqué sauf chez les patients ayant eu un seul épisode maniaque non sévère et sans antécédent familiaux de TB.

Il convient de différencier le traitement de maintenance précoce dans la 1<sup>ère</sup> année suivant l'épisode thymique du traitement de maintenance au long cours ou à vie. Le traitement de maintenance précoce correspond à la molécule ayant traité l'épisode thymique et tenter de prévenir un épisode maniaque. Le traitement de maintenance au long cours devra quant à lui prendre en considération la polarité dominante du trouble.



Les 4 molécules occupant une place de 1<sup>er</sup> choix sont les suivantes : aripiprazole, quétiapine, lithium et lamotrigine.

Le tableau ci-dessous reprend les différentes molécules utilisables en fonction de leur grade de recommandation et des différentes phases thymiques.

<b>Grade de recommandation</b>	<b>Prévention de la dépression</b>	<b>Prévention des 2 polarités</b>	<b>Prévention de la manie</b>
<b>A</b>	Lamotrigine Quétiapine	Aripiprazole Risperidone Lithium Olanzapine Quétiapine Lamotrigine	Aripiprazole Risperidone Lithium Olanzapine Quétiapine
<b>B</b>	Lithium Antidépresseurs Olanzapine Valproate	Paliperidone Ziprasidone (adjuvant)	Paliperidone Ziprasidone (adjuvant)
<b>C</b>	Oxcarbazepine	Phénytoïne Amisulpride Carbamazepine Clozapine Gabapentin Oxcarbazepine Topimarate	Anesapine

## 10. Recommandations de la BAP (2017)(218)

### a) *Traitement en phase maniaque*

En cas d'épisode maniaque avec ou sans caractéristiques psychotiques ou épisode hypomaniaque et d'absence de traitement, il est indiqué de suivre la séquence suivante :

- En 1<sup>ère</sup> ligne halopéridol/olanzapine/rispéridone/quétiapine
- En 2<sup>ème</sup> ligne valproate/aripiprazole/lithium/carbamazépine
- Arrêter le traitement antidépresseur
- Si agitation : benzodiazépine, rechercher dose minimale efficace
- Si insomnie : benzodiazépine ou apparentés
- Si possible selon les directives anticipées du patient ou au moins en fonction de ses expériences antérieures
- Si le traitement fonctionne, penser à le garder en traitement au long cours

En cas d'épisode maniaque avec ou sans caractéristiques psychotiques ou épisode hypomaniaque avec traitement en cours, il faut :

- Optimiser la dose du traitement en cours (tant que la tolérance est bonne) et éventuellement réaliser le dosage plasmatique afin de s'assurer d'être dans la fourchette thérapeutique
- Si lithium en place et dans l'index thérapeutique, ajouter traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou valproate (considérer comme un premier épisode)
- Si la rechute est due à une mauvaise observance, identifier le facteur associé à cette inobservance et le prendre en charge (par exemple si présence d'effets indésirables, diminuer les doses ou prendre en charge les effets indésirables)
- Si le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est déjà à posologie efficace ou si symptomatologie très sévère : lithium ou valproate + antagoniste ou agoniste partiel de la dopamine
- Puis envisager ECT et clozapine

En cas de symptomatologie mixte, il est recommandé :

- D'identifier si épisode de manie mixte ou de dépression mixte
- De prendre en charge comme un épisode maniaque

Concernant l'arrêt des traitements de la phase aiguë :

- Tout changement de traitement doit être programmé, de nombreux traitements de la phase aiguë sont également indiqués comme traitement au long cours.
- En cas de switch vers une molécule indiquée au long cours, il faut réaliser une décroissance progressive des doses du traitement en cours (au moins sur 4 semaines) une fois la rémission symptomatique obtenue.

La rémission symptomatique est généralement obtenue après 3 mois alors qu'il faut environ 6 mois pour stabiliser l'humeur.

- Il est recommandé d'arrêter tout traitement symptomatique (anxiolytique, somnifère, etc ...) dès l'amélioration symptomatique.

### *b) Traitement en phase dépressive*

En présence d'un épisode dépressif caractérisé en l'absence de traitement, il est conseillé :

- En 1<sup>ère</sup> ligne utiliser quéliapine/lurasidone/olanzapine
- Ne pas utiliser d'antidépresseur seul. La bithérapie olanzapine + fluoxétine semble avoir un intérêt. Pour toute autre prescription d'antidépresseur, associer avec un traitement antimaniaque
- Il est possible d'utiliser la lamotrigine à condition d'effectuer une augmentation très progressive de la posologie et généralement sous couvert d'une bithérapie avec un traitement antimaniaque.
- L'ECT est indiquée en cas de résistance au traitement, en présence d'un risque suicidaire élevé, de dépression avec caractéristiques psychotiques, de dépression sévère chez la femme enceinte ou chez les patients présentant une anorexie mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de contre-indication au traitement médicamenteux. Dans ce cas il est préférable de simplifier l'ordonnance dans un premier temps afin d'éviter une polythérapie.
- En cas de présence de symptômes peu sévères, le lithium peut s'avérer utile.
- Utiliser les TCC, la TIPARS ou les thérapies familiales en traitement adjuvant.

Face à un épisode dépressif caractérisé avec traitement déjà en cours, il est recommandé :

- Vérifier que le traitement au long cours est préventif des épisodes maniaques, si nécessaire vérifier le dosage sérique.
- En cas de résistance, il n'existe pas de données de la littérature permettant de donner une recommandation de qualité suffisante. Néanmoins il faut garder à l'esprit qu'il existe un risque de virage maniaque ou hypomaniaque pendant la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé. Ce risque est d'autant plus élevé si les antidépresseurs sont utilisés en monothérapie et encore plus en cas de prescription de venlafaxine, de duloxétine, d'amitriptyline ou d'imipramine. Ce risque semble être nettement réduit en cas de couverture par un thymorégulateur antimaniaque.
- Chez un patient avec un trouble bipolaire type 2, il peut être effectué une augmentation très progressive des doses d'antidépresseurs en parallèle d'une surveillance étroite du patient afin de déceler précocement toute symptomatologie hypomaniaque.

- Il est recommandé d'utiliser davantage la lamotrigine (en comparaison aux antidépresseurs) étant donné son efficacité prouvée dans le trouble bipolaire type 1 et éventuellement type 2.
- Si possible, arrêter tout traitement anti-dépresseur une fois la rémission symptomatique obtenue (au moins 12 semaines)

En cas de dépression résistante :

- Il existe une faible quantité de littérature sur le sujet, cependant l'ECT occupe une place de choix chez les patients bipolaires avec épisode dépressif.
- Par extrapolation par rapport aux patients unipolaires, il est envisageable d'augmenter le traitement par antidépresseur sous couvert d'un ajustement des posologies d'un thymorégulateur antimaniaque.

### *c) Traitement au long cours*

Traitement de prévention de futurs épisodes :

- Si le patient a du mal à accepter le traitement (cf 1<sup>er</sup> épisode par exemple, déni de la maladie, ...) il est recommandé de prescrire en plus du traitement médicamenteux des thérapies non médicamenteuses incluant la psychoéducation, le support familial, etc... afin d'obtenir l'acceptation d'un traitement.
- Si le patient est compliant au traitement, il est recommandé de continuer la prescription à vie car le risque de récurrence est élevé, même chez les personnes étant en rémission depuis plusieurs années.

Les options thérapeutiques au long cours sont :

- Un traitement en continu est supérieur à un traitement séquentiel.
- Les traitements indiqués dans la prévention de la manie sont : lithium / olanzapine / quétiapine / rispéridone longue durée d'action / valproate
- Les traitements indiqués dans la prévention de rechutes dépressives sont : lamotrigine / lithium / quétiapine
- Des traitements symptomatiques peuvent s'avérer utiles en cas de comorbidité (anxiété, insomnie). Dans tous les cas il est recommandé d'éduquer le patient quant à l'utilisation de tels traitements. Une autre option (préférentielle) réside dans l'optimisation des posologies du traitement de fond.
- En traitement de fond, lithium > valproate > olanzapine > lamotrigine > quétiapine > carbamazépine en ce qui concerne le nombre de jours d'hospitalisation sur 4 ans.
- En cas de traitement par lithium, privilégier la monothérapie. Il est le seul à avoir démontré sa capacité à diminuer le risque suicidaire. Sa posologie optimale est comprise entre 0,6-0,8 mMol/L, au-delà de 0,8

mMol/L il existe une augmentation du risque d'effets secondaires rénaux (surtout chez la femme).

- Si le lithium s'avère inefficace, il est possible d'utiliser la carbamazépine. Elle est particulièrement utile chez les patients autres que bipolaire type 1. Il faut toujours prendre en compte ses effets pharmacodynamiques (inducteur enzymatique). Par extrapolation, il semble possible d'utiliser l'oxcarbazépine.
- Il peut s'avérer utile d'envisager les formes injectables à longue durée d'action, qui sont surtout indiquées en prévention de la manie ou en cas de faible observance thérapeutique. Le seul à recommander par la littérature la rispéridone à action prolongée, pour les autres il s'agit d'une extrapolation par rapport aux formes PO.
- La prescription en monothérapie de lamotrigine ou de quétiapine est envisageable dans le trouble bipolaire type 2. Il est également possible de les prescrire chez le BP1 sous couvert d'un thymorégulateur antimaniaque.
- En cas de monothérapie et de présence de symptômes résiduels ou de rechute, il faut considérer la place d'une bithérapie au long cours. Si la polarité dominante est maniaque, il est recommandé de prescrire deux thymorégulateurs antimaniaques. Si la polarité dominante est dépressive, il est recommandé de combiner deux des traitements suivants : lithium / lamotrigine / quétiapine / lurasidone / olanzapine. La prescription d'antidépresseur au long cours n'a pas d'utilité reconnue dans les recommandations car elle n'a pas fait l'objet d'essais randomisés, elle peut cependant parfois être utilisée.
- Penser ensuite à l'utilisation d'ECT, de clozapine et de psychothérapies.

En cas de présence de trouble bipolaire avec cycles rapides, il est recommandé de :

- Prendre en charge les comorbidités
- Arrêter tout traitement antidépresseur pouvant induire les cycles rapides
- Il n'existe pas de recommandations concernant les cycles rapides, il est cependant conseillé d'éviter tant que possible les polythérapies.

Concernant l'arrêt du traitement :

- Il n'est pas conseillé d'arrêter le traitement au long cours.
- En cas d'arrêt, réaliser une décroissance très progressive des doses, au minimum sur 4 semaines.
- Arrêter le traitement médicamenteux ne signifie pas arrêter la prise en charge, au contraire elle reste indispensable.

La place des psychothérapies dans le traitement au long cours :

- Différentes psychothérapies peuvent être utilisées, notamment la psychoéducation, les TIPARS et les TCC.
- Elles sont particulièrement efficaces si réalisées au début de la prise en charge de la maladie.

## H. Traitements non médicamenteux

### 1. Psychothérapies

#### a) *La psychoéducation*

La psychoéducation est une thérapie intégrative visant à faire enseigner aux patients des éléments sur leur trouble mais également sur la symptomatologie, à améliorer l'adhérence au traitement et leur autogestion, à leur faire intégrer l'importance d'habitudes régulières notamment en préconisant d'éviter les toxiques et en promouvant la bonne santé physique. Elle cherche également à aider les patients à identifier les signes précoces de rechutes et à leur faire adopter des mesures comportementales afin d'éviter une décompensation totale. Les groupes de psychoéducatifs semblent plus efficaces que les séances individuelles, suggérant que le partage d'expériences puisse renforcer les acquisitions.

Elle se retrouve sous différentes formes dans de nombreux programmes psychothérapeutiques. La plus connue est le programme psychoéducatif de Colom et Vieta.

Elle semble particulièrement efficace lorsqu'elle est réalisée dans les premières années de la maladie et devrait être réalisée chez des patients en phase euthymique même si elle peut se pratiquer chez des patients moyennement dépressifs. (219,220) La psychoéducation permettrait de réduire l'auto-stigmatisation. (221)

Dans une revue de la littérature n'incluant que des essais contrôlés randomisés, Bond et Anderson (222) ont trouvé les résultats suivants :

- La psychoéducation de groupe s'avère efficace dans la prévention des rechutes, la psychoéducation individuelle également sauf dans les rechutes dépressives.
- Elle permet d'améliorer l'adhérence au traitement et les connaissances sur les traitements à court terme.
- Elle ne semble pas réduire la sévérité des symptômes thymiques.
- Elle ne semble pas améliorer la qualité de vie des patients.

Il existe également des groupes de psychoéducation et certains auteurs comme Reinales et al. (223) commencent à identifier les paramètres liés à une bonne réponse au groupe de psychoéducation. Ainsi, il semblerait que l'âge jeune au moment du diagnostic, le sexe masculin et un faible score aux échelles de tempérament cyclothymique soient prédictifs d'un meilleur taux de réponse. Parmi les avantages des groupes de psychoéducation par rapport à la psychoéducation individuelle, il faut noter une réduction de la mortalité à 8 ans et une diminution du nombre d'hospitalisations. (224)



### *b) Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)*

Les TCC ont vu le jour dans les années 1960. Elles étaient alors réalisées dans le cadre de la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés. Dans un second temps, elles ont été formalisées dans des manuels dans les années 1980-1990.

Le premier manuel de TCC des troubles bipolaires est celui proposé par Basco et Rush en 1996. C'est seulement 2 ans plus tard, en 1998, que Bauer et al. publient les résultats d'une version de groupe de TCC. Finalement c'est en 1999 que le programme de Lam est publié. Ce dernier, devenu référence internationale, se déroule en 3 phases distinctes :

- La première est consacrée à la psychoéducation. Elle se déroule sur 3 semaines, à raison de 2 séances de 2 heures hebdomadaires.
- La deuxième phase est consacrée aux apprentissages cognitifs et comportementaux. Elle comprend 10 séances réalisées sur 10 semaines.
- La phase de consolidation comprend quant à elle 4 séances, réalisées en 2 semaines. Le principal travail réalisé est celui de la vérification des acquisitions.

Les objectifs des TCC sont de mettre en place des stratégies de coping ou d'adaptation afin de faire face à des situations potentiellement stressantes, d'apprendre l'identification de signes précoces de rechute et enfin de réguler les rythmes du quotidien.

Les TCC, en individuel ou en groupe, ont prouvé leur efficacité dans de nombreux champs d'action : réduction des symptômes, augmentation de la durée de rémission en euthymie, diminution de la fréquence des récives et des rechutes, amélioration du fonctionnement global et de la qualité de vie. Les TCC en groupe ont également démontré qu'elles permettent d'augmenter l'adhésion au traitement. (225)

### *c) La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS ou IPSRT)*

La TIPARS est une thérapie dérivée de la thérapie interpersonnelle appliquée aux patients bipolaires. Elle sera abordée plus en détail dans le chapitre 3.

### *d) Les approches familiales (FFT) (226)*

Dans la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, les avancées majeures en génétique et en biologie ont progressivement permis de supprimer la théorie selon laquelle les troubles psychiatriques étaient entièrement imputables aux parents. Malheureusement ceci a eu pour conséquence une mise à l'écart de l'entourage familial durant quelques années. C'est dans ce contexte que sont nées les thérapies familiales. Initialement appliquées aux troubles schizophréniques, elles sont expérimentées quelques années après dans le trouble bipolaire.

Elles se déroulent en trois phases distinctes : une phase de psychoéducation, une pour l'amélioration de la communication et une dernière destinée à la résolution de problèmes. Durant ces différentes phases, le thérapeute, le patient et son

entourage familial auront pour objectif d'accomplir les buts suivants : assimiler les expériences vécues durant les phases maniaques et dépressives, accepter la notion de vulnérabilité à de futurs épisodes, accepter la nécessité d'un traitement pour stabiliser l'humeur, distinguer la personnalité du patient de son trouble bipolaire, identifier et gérer les événements de vie stressants pouvant induire des épisodes thymiques et enfin rétablir le fonctionnement social et familial après un épisode.

Durant les 30 dernières années, de nombreuses études sont parvenues à démontrer l'efficacité des thérapies familiales dans les domaines suivants :

- Obtention plus rapide du rétablissement après les épisodes
- Diminution de la fréquence des épisodes
- Diminution de la sévérité des symptômes à 2 ans

Actuellement des études sont en cours afin d'évaluer des programmes de thérapies familiales sur 12 séances ou délivrées par téléconsultation afin de permettre une meilleure offre de soins sur l'ensemble des territoires.

#### *e) La thérapie cognitive basée sur la méditation pleine conscience ou mindfulness*

En 2017 Bojic et Becerra ont publié une revue de la littérature sur la pratique de mindfulness dans le trouble bipolaire. (227)

Tous les articles confirment que la mindfulness permet d'améliorer la gestion des émotions mais aussi l'anxiété, que ce soit en termes de réduction de symptômes ou d'effet préventif.

Dans six de ces études est retrouvée une diminution de la symptomatologie dépressive tandis que trois n'ont retrouvé aucun lien statistique entre diminution de la symptomatologie dépressive et mindfulness. Les auteurs soulignent que ces différences sont probablement dues aux différents protocoles utilisés : les études ayant retrouvé une efficacité de la mindfulness suivaient un protocole de 12 séances à raison de 2 heures par semaine alors que dans les autres études il n'y avait que 8 séances.

La méditation pleine conscience n'a pas réussi à démontrer son efficacité dans la prise en charge de l'hypomanie ou de la manie, en effet seule 1 étude a retrouvé une amélioration de la symptomatologie hyperthymique tandis que 5 études n'ont rien objectivé.

Enfin 3 études se sont penchées sur l'amélioration des fonctions cognitives après une thérapie par mindfulness et elles ont retrouvé une amélioration sur les fonctions cognitives, l'attention et la mémoire. Ces mêmes résultats étaient toujours valables 3 mois après la thérapie.

### f) *La remédiation cognitive*

La réhabilitation cognitive est un programme ayant pour objectif de récupérer, de renforcer ou d'entraîner les performances cognitives altérées par un processus pathologique. Initialement utilisée pour les pathologies neurologiques, elle trouve progressivement sa place notamment pour la prise en charge des troubles schizophréniques.

Certaines études ont retrouvé que les troubles bipolaires étaient à l'origine de troubles cognitifs dont une diminution de l'attention, de la mémoire, de la mémoire de travail, des fonctions exécutives et de la cognition sociale. L'hypothèse étant que ces troubles sont à la fois persistants mais aussi évolutifs. Cependant trois récentes revues de la littérature (125–127) sur le sujet sont en désaccord avec cette théorie, ne retrouvant ni la présence plus fréquente de troubles cognitifs chez les patients bipolaires, ni de processus évolutif chez les patients ayant un trouble cognitif comorbide. Ceci explique peut-être en partie pourquoi Kluwe-Schiavon et al. (228) n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité de la remédiation cognitive dans leur revue de la littérature. Les autres hypothèses émises par les auteurs étant qu'il n'existe à l'heure actuelle qu'un faible nombre de travaux sur la remédiation cognitive et la bipolarité mais aussi que toutes les études intégrées dans leur travail avaient des protocoles différents (fréquence des séances, domaines cognitifs à améliorer, ...).

## 2. Autres

### a) *Thérapies chronobiologiques*

Les troubles du sommeil et la dérégulation des rythmes circadiens occupent une place centrale dans la physiopathologie des troubles bipolaires. (229) De plus, la lumière est le principal synchronisateur de l'horloge biologique endogène. (52)

Wu et al. ont montré que la combinaison de trois traitements chronothérapeutiques (privation de sommeil, lumbinothérapie, avance de phase) en traitement adjuvant de traitements pharmacologiques (thymorégulateur et antidépresseur) permet d'obtenir une réponse antidépressive plus rapide et un maintien de la diminution des scores de dépression en comparaison à des patients bipolaires sous seul traitement médicamenteux. (11)

### (1) *La lumbinothérapie*

La lumbinothérapie, ou photothérapie, a initialement été développée dans le cadre de la prise en charge des troubles affectifs saisonniers (232) puis elle a démontré son efficacité dans la dépression (233,234) avant d'être étudiée dans les troubles bipolaires.

Les principales complications enregistrées sont les nausées (16%) et les céphalées (8%). Il existe quelques rapports de cas de décompensation hypomaniaque après une lumbinothérapie. (232)

Wang et al.(235) ont publié en 2020 une revue de la littérature et méta-analyse étudiant l'efficacité de la lumbinothérapie dans le trouble bipolaire. La lumbinothérapie diminue la sévérité de la dépression (diminution d'intensité) avec ou sans traitement

adjuvant. Ils ont complété ces résultats en précisant certains paramètres associés à une réponse thérapeutique : l'intensité lumineuse doit être supérieure ou égale à 5000 Lux, la température de la couleur peut être supérieure ou inférieure à 4500k et enfin aucune couleur ne s'est montrée pour le moment plus efficace.

Les principaux mécanismes expliquant cette amélioration symptomatique sont la resynchronisation du cycle veille/sommeil, la diminution de la sécrétion de mélatonine et l'augmentation des taux sanguins de sérotonine et de norépinéphrine. Une étude a démontré que la luminothérapie était à l'origine de modifications des paramètres fonctionnels de la rétine : normalisation de l'amplitude maximale du cône inférieur (diminuée chez les patients souffrant de trouble affectif saisonnier) à l'électrorétinogramme et de la sensibilité des bâtonnets (diminuée dans le trouble affectif saisonnier) après 4 semaines de luminothérapie. (236)

## (2) La privation de sommeil

Dans une méta-analyse publiée en février 2020, Ramirez-Mahaluf et al.(237) ont trouvé que la privation de sommeil en association traitement médicamenteux s'est montrée supérieure au traitement seul en terme de diminution des symptômes dépressif à une semaine mais également supérieure à J10 par rapport à la privation de sommeil seule. Ce même effet potentialisateur est retrouvé à 3 mois chez les patients sous lithium ayant également reçu une privation de sommeil.

Ainsi l'association de traitement médicamenteux avec la privation de sommeil est à l'origine d'effets antidépresseurs majorés lorsqu'elle est utilisée en phase aiguë.

### b) Electroconvulsivothérapie

Thirhalli et al.(238) ont publié en 2011 une revue de la littérature concernant les indications et les résultats obtenus après traitement par ECT dans le trouble bipolaire, ces résultats semblent concordants avec les travaux plus récents publiés par Perugi et al. (239)

Dans les phases maniaques, l'ECT s'avère être plus efficace que les traitements médicamenteux, en effet il y aurait jusqu'à 80-90% de patients répondeurs et l'ECT est associée à une diminution de la durée d'hospitalisation mais aussi à une diminution de la fréquence des réhospitalisations. Elle s'avère particulièrement utile dans les manies sévères, avec caractéristiques psychotiques ou mixtes.

L'ECT a également démontré son utilité dans la dépression bipolaire. Une fois de plus elle aurait un meilleur taux de patients répondeurs que les thérapeutiques médicamenteuses (73.9% vs 35.0%) (240). Elle semble plus efficace chez les patients souffrant de TB2. Elle est indiquée lorsqu'une réponse brève est nécessaire, en cas de résistance au traitement médicamenteux, en présence d'idées suicidaires majeures ou de complications somatiques dues à la dépression mais aussi chez les personnes ayant une contre-indication au traitement médicamenteux (femmes enceintes, comorbidités somatiques, ...).

La revue de la littérature réalisée par Valenti et al.(241) objective l'efficacité des ECT chez environ 50% des patients dans la prise en charge des états mixtes.

Il existe quelques articles retrouvant une efficacité des séances d'ECT de maintenance, elles permettraient notamment de diminuer la fréquence des hospitalisations.

Certaines séries de cas ont retrouvé une efficacité de l'ECT dans les cycles rapides ou dans les formes catatoniques, faisant espérer des résultats prometteurs dans ces indications.

### *c) Repetead Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)*

Dans la rTMS, c'est l'induction d'un champ électromagnétique à l'origine de la dépolarisation neuronale dans une zone cérébrale spécifique qui induit l'effet thérapeutique, ce qui en fait une technique non invasive. Une récente revue de la littérature publiée en 2020 (242) a retrouvé les résultats suivants :

- La rTMS tend à montrer son efficacité dans la diminution de la symptomatologie dépressive.
- Il n'existe qu'une faible littérature concernant la prise en charge par rTMS en phase maniaque et les résultats obtenus ne sont pas homogènes. Le seul essai clinique contrôlé et randomisé a retrouvé une efficacité supérieure de la rTMS par rapport au traitement factice. De plus, dans la grande majorité de ces études la zone cérébrale cible était le cortex préfrontal droit. Il est donc encore nécessaire de poursuivre les explorations en essayant de changer les paramètres utilisés (zone cible, seuil de stimulation...).
- La rTMS a également été étudiée en tant que traitement de maintenance ou que traitement des phases mixtes. Une fois de plus les résultats obtenus sont divergents et ne permettent pas de conclure de façon certaine de son efficacité.
- Certaines études tendent à identifier des facteurs prédictifs de bonne ou mauvaise réponse à la rTMS. Parmi ces facteurs prédictifs de mauvaise réponse il a été retrouvé dans certaines études la prescription d'antidépresseurs ou d'hydroxyzine ou encore la durée d'évolution de la maladie.
- Enfin des études récentes retrouvent des résultats intéressants concernant l'effet bénéfique de la TMS sur les troubles cognitifs des patients bipolaires. Plusieurs études ont retrouvé des améliorations dans les domaines cognitifs suivants : fluence verbale, mémoire verbale immédiate et retardée, fonctions exécutives, le contrôle inhibiteur, attention et vitesse d'exécution.

#### d) *Stimulation du nerf vague*(243)

La stimulation du nerf vague (SNV) se réalise après implantation d'un dispositif sous claviculaire relié à une électrode stimulant le nerf vague. Généralement le nerf vague gauche est choisi de façon préférentielle du fait de son meilleur profil de tolérance, notamment sur le plan cardiaque.

La décision de mise en place d'une SNV nécessite d'avoir recours à une équipe pluridisciplinaire. Un psychiatre formé aux dépressions résistantes et aux réglages de la SNV doit poser le diagnostic de dépression résistante et effectuer le suivi, le neurochirurgien se charge quant à lui de la pose du matériel et du suivi post-opératoire, notamment infectieux.

Il existe différentes hypothèses pouvant expliquer le mode de fonctionnement de la SNV. L'hypothèse monoaminergique suppose que la SNV stimule directement l'activité des neurones monoaminergiques (et non en deux temps comme pour les antidépresseurs). L'hypothèse inflammatoire repose sur le rôle du réflexe neuro-inflammatoire cholinergique dans la régulation des taux de TNF-alpha et cytokines pro-inflammatoires via le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le ganglion splénique.

Les principaux effets secondaires rapportés sont la dysphonie (23%), la dyspnée (15%), la dysphagie (6%), des douleurs/gênes au niveau de l'électrode et des nausées.

Dans une méta-analyse réalisée par Olin et al.(244), les taux de rémission à 12, 24, 48 et 96 semaines étaient de 3%, 5%, 10% et 14% avec la stimulation du nerf vague contre 1%, 1%, 2% et 4% sans stimulation. Ce taux de rémission est encore plus important à 5 ans (de l'ordre de 43%) ce qui constitue un argument pour l'effet progressif, cumulatif et à long terme de cette technique. D'autre part il ne semble pas exister de différences en ce qui concerne l'efficacité ou la tolérance selon que les patients soient unipolaires ou bipolaires.

Les patients bipolaires passent la majeure partie de leur vie en phase dépressive, sont sujets à une récurrence élevée des épisodes dépressifs et répondent généralement mal aux thérapeutiques antidépressives. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucune stratégie thérapeutique validée en cas de dépression résistante chez les patients bipolaires. Ainsi, bien que ne possédant pas encore l'AMM, la SNV pourrait être dans les années à venir un traitement de choix dans la prise en charge de la dépression chez les patients bipolaires.

Mc Allister-Williams et al.(245) ont réalisé une étude de suivi prospective sur 5 ans, incluant 3130 patients souffrant de trouble bipolaire, afin d'étudier l'efficacité de la SNV dans la dépression bipolaire d'intensité sévère et résistante au traitement médicamenteux. La SNV s'est avérée efficace tant sur le nombre de patients ayant une réponse (diminution des symptômes) que sur la réduction du nombre de suicides. Bien que ces résultats semblent prometteurs, les auteurs tiennent à souligner qu'il y a eu un fort taux d'attrition durant le suivi, que les paramètres de la VNS n'ont pas été étudiés et que les participants à l'étude n'ont pas été randomisés.



#### e) *Stimulation cérébrale profonde(246)*

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique qui a commencé à être utilisée en 1963 en tant que traitement de troubles neurologiques.

Elle possède actuellement plusieurs indications tant sur le plan neurologique que psychiatrique. Ainsi, elle est utilisée dans les troubles obsessionnels compulsifs, les épisodes dépressifs caractérisés, le syndrome de Gilles de la Tourette, l'anorexie mentale, l'addiction aux substances psychoactives, la maladie d'Alzheimer, les comportements agressifs. Il n'existe cependant que de rares cas répertoriés dans le trouble bipolaire, la schizophrénie et l'état de stress post traumatique.

Gippert et al.(247) ont conclu à partir des données existantes que la SCP avait un effet positif sur les épisodes dépressifs chez les patients bipolaires (ce qui est également observé chez les unipolaires). Ils ont également relevé chez un patient que la SCP a été à l'origine d'un virage hypomaniaque, cependant cet épisode d'hyperthymie a bien répondu aux réajustements paramétriques de la stimulation.

#### f) *De nouveaux horizons thérapeutiques*

Grâce à une constante meilleure connaissance des processus physiopathologiques impliqués dans le trouble bipolaire, de multiples nouvelles options thérapeutiques ont été testées ces dernières années, parvenant parfois à fournir des résultats prometteurs.

Afin de tenter de jouer sur la composante inflammatoire de la bipolarité, certains traitements anti-inflammatoires ont été étudiés. Ainsi la N-acétylcystéine semble être bénéfique dans la dépression bipolaire en traitement adjuvant à la dose de 2g/j(248). Un essai contrôlé randomisé a démontré que le célécoxib (200 mg x2/jour) était associé à une diminution des taux de TNF-alpha. Une étude récente semble démontrer qu'il puisse être efficace dans les phases maniaques à 6 semaines de traitement. (249) Un essai contrôlé randomisé étudiant les effets de la minocycline est en cours. En 1996 était paru un rapport de cas témoignant de sa possible utilité dans la dépression bipolaire. (250) La kétamine est également en cours d'investigation et semble efficace dans la dépression bipolaire en tant que traitement adjuvant.

Certains substituts alimentaires comme les acides gras oméga-3, l'acide folique à haute dose (3 mg/j), l'inositol, la mélatonine, le magnésium ou la choline ont été étudiés. Seule l'acide folique à haute dose semble être efficace avec le valproate de sodium dans les phases maniaques. Les acides gras oméga-3 semblent permettre une amélioration globale du trouble bipolaire mais ces résultats sont controversés, notamment à cause de problèmes méthodologiques.

Pour finir le tamoxifène et l'acétate de médroxyprogestérone semblent pouvoir être utiles dans la régulation des symptômes thymiques, cependant il ne s'agit que de résultats préliminaires nécessitant de plus amples investigations.



## II. Les rythmes chronobiologiques

### A. La mesure des rythmes

Les rythmes biologiques sont contrôlés de façon endogène et exogène. La régulation endogène s'effectue par une horloge biologique centrale, influencée par l'environnement, certains facteurs socio-écologiques comme les rythmes sociaux et par des paramètres biologiques. Les cellules non visuelles de la rétine sont capables de percevoir une différence d'intensité lumineuse entre la lumière et l'obscurité. En présence d'obscurité, ces cellules vont entraîner une cascade en chaîne à l'origine de modification du taux de mélatonine, ce qui permet de transmettre l'horloge externe aux noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus.

Afin de mesurer les rythmes circadiens, il convient de définir dans un premier temps des groupes de patients avec des caractéristiques homogènes sur un marqueur de rythme. Dans un second temps, il faut appliquer une modélisation mathématique afin de créer, via une extrapolation, une courbe à partir d'une simple ligne formée par plusieurs mesures effectuées sur 24 heures.

Lorsque cette courbe sinusoïdale est obtenue, il est possible de définir des paramètres rythmiques :

- La période : temps nécessaire pour un cycle entier, chez l'homme il est de 24,2 heures
- L'acrophase et la bathyphase : respectivement le temps nécessaire pour qu'un paramètre atteigne le maximum ou le minimum
- L'amplitude : la moitié de la variation maximale d'un rythme
- Le méSOR : la moyenne ajustée à une référence de temps
- L'angle de phase : permet l'ajustement d'un rythme par rapport à un autre rythme

La figure suivante est proposée par Gonzalez et al.(251) afin de représenter les différents paramètres des rythmes biologiques.

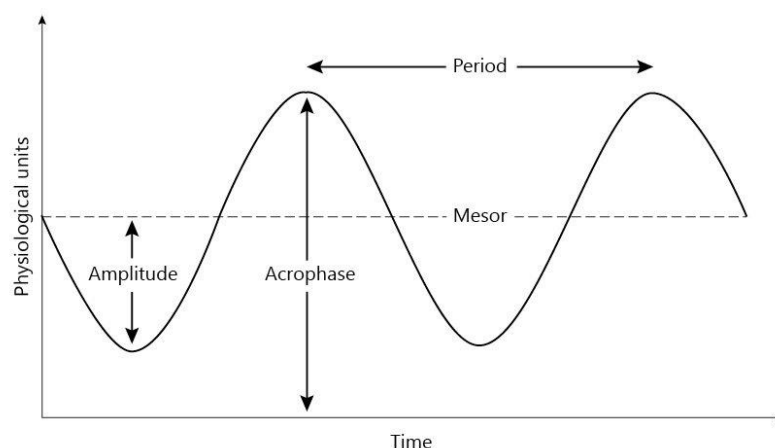


Figure 4 : courbe sinusoïdale représentative des rythmes circadiens(251)

La période va permettre de définir trois différents types de rythme :

- Les rythmes infradiens sont des rythmes basse fréquence, se déroulant sur une période supérieure à 24 heures. Ils incluent notamment les rythmes mensuels, saisonniers et annuels. Certains de ces rythmes ont une influence sur l'humeur, certains patients étant particulièrement sujets à l'influence du changement de saison (rythmes saisonniers) ou aux variations hormonales mensuelles (trouble dysphorique prémenstruel (252)).
- Les rythmes circadiens correspondent aux rythmes avec une période d'environ 24 heures (20h-28h). La température corporelle, le cycle veille/sommeil ou les hormones telles que la mélatonine et le cortisol suivent cette périodicité.
- Enfin les rythmes ultradiens sont des rythmes à haute fréquence dont la période est inférieure à 24 heures. Ils comprennent par exemple l'activité cardiaque ou encore la digestion.

Les différents rythmes possibles sont représentés sur la figure suivante sous le terme de « spectre biopériodique ». (253)

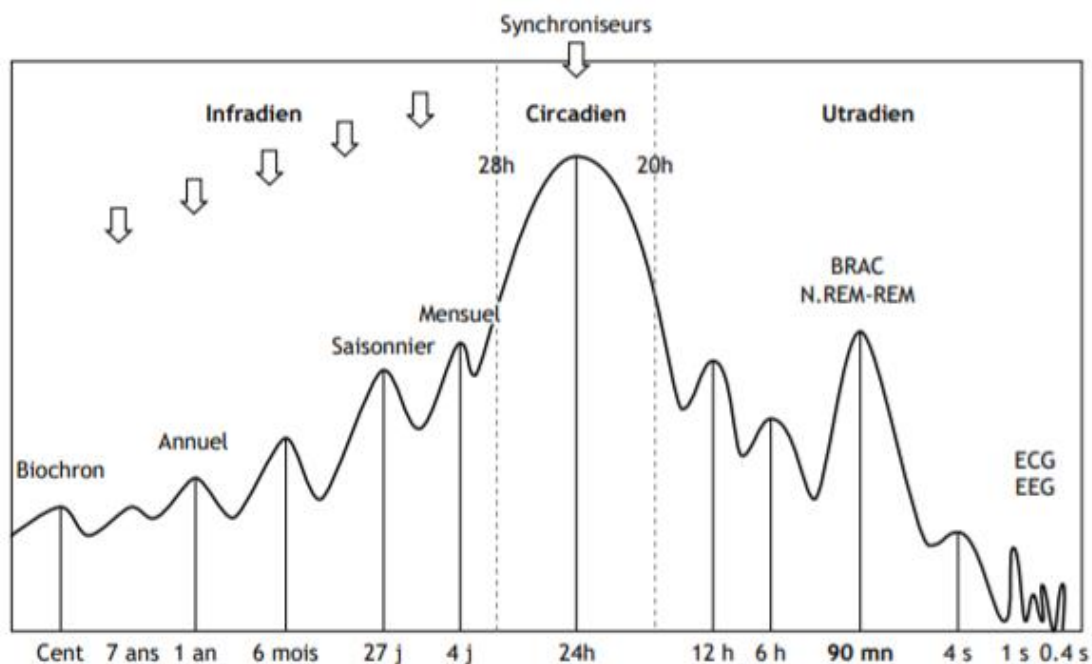


Figure 5 : représentation du spectre biopériodique (253)

Une fois ces paramètres définis, il est important de prendre en compte les effets masques qui sont des facteurs de confusion. Par exemple, la température corporelle diffère selon qu'un individu soit en position de décubitus ou non ou encore en fonction de l'état de veille.

Par la suite, les chercheurs peuvent appliquer de multiples protocoles tels que la privation de sommeil ou encore l'exposition à une certaine intensité lumineuse afin de déterminer l'influence de tels comportements sur les rythmes biologiques.

## B. Les propriétés des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques possèdent 3 propriétés qui font de ces rythmes un élément indispensable à la survie d'un individu :

- Les rythmes biologiques ont une rythmicité endogène régulée sous l'influence de synchroniseurs externes.
- Les rythmes biologiques sont ubiquitaires, c'est-à-dire présents dans l'ensemble du monde animal mais aussi végétal. (254)
- Les rythmes possèdent une capacité d'anticipation. En effet, l'environnement peut fournir deux types de signaux : les uns sont aléatoires/imprévus et nécessitent de ce fait une régulation à court terme via des mécanismes de rétrocontrôle tandis que les autres sont périodiques/prévisibles et sont soumis à une régulation temporelle à long terme.

## C. La synchronisation des rythmes biologiques

### 1. L'horloge biologique endogène

Plusieurs expériences d'isolement sensoriels ont permis de démontrer l'existence d'une régulation endogène des rythmes biologiques. Il existe une horloge biologique interne centrale, située dans les noyaux suprachiasmatiques, et des horloges périphériques qui se situent dans différents organes (foie, estomac, etc...).

En 1930 Kleitman (255) a réalisé une expérience d'isolement sensoriel et a réussi à démontrer que les rythmes biologiques avaient une régulation indépendante des signaux extrinsèques. Il a estimé que la période de cette horloge était d'environ 24 heures.

En 1962 et 1981 Siffre (256) puis Aschoff (257) reproduisent des expériences similaires et retrouvent des résultats concordants avec ceux de Kleitman. Siffre retrouve une période estimée à 24h30 tandis que pour Aschoff la période est évaluée à 25h00. Des études plus récentes ont identifié une période en libre cours de 24,2h. (258)

Ainsi les rythmes biologiques sont sous l'influence d'une horloge biologique interne dont la période est comprise entre 24h et 25h, la valeur la plus probable étant d'environ 24,2h.

### 2. Les régulateurs de l'environnement

Aschoff introduit en 1954 la notion de *Zeitgeber* qui sera ensuite repris sous les termes de *synchronizer* puis *d'entertaining agent*. Le terme français utilisé est généralement celui de « synchroniseur ».

La théorie des *Zeitgebers* et des *Zeitstörers* s'inscrit dans la théorie biopsychosociale du trouble bipolaire. Elle permet d'expliquer le lien entre le concept biologique du trouble bipolaire (altérations de neurotransmetteurs, modification taux mélatonine, etc...) avec la vision psychosociale du trouble (stress environnemental) à travers la modification des rythmes sociaux et biologiques.

Les *Zeitgebers*, ou « donneur du temps », correspondent à des éléments externes qui vont permettre de réguler notre horloge biologique interne. Le plus important parmi eux est la lumière mais les événements de vie et les relations sociales, familiales, professionnelles ou encore les activités de la vie quotidienne jouent également un rôle très important. (259) Ces activités qui régulent notre horloge biologique peuvent être des activités solitaires ou de groupe. Il a été démontré qu'en l'absence de variation de lumière, il existe une désynchronisation totale des rythmes biologiques encore appelée « free run ». Par exemple, dans un couple, les deux membres auront tendance à synchroniser leurs rythmes sociaux ensemble (heure du lever, heure des repas, heures des activités, etc...), c'est-à-dire qu'ils auront tendance à avoir les mêmes routines quotidiennes.

De l'autre côté se trouvent les *Zeitstörers*, ou « perturbateurs du temps ». Ils correspondent aux éléments qui vont entraîner une désynchronisation de nos rythmes sociaux. Un exemple typique est celui du « jet lag » qui entraîne une véritable perturbation de tous les rythmes sociaux (par exemple un décalage horaire de 5 heures entraînera une perturbation de tous les rythmes sociaux de la même durée). Un autre exemple est celui de la perte d'un emploi va entraîner une perte d'un rythme social (activité professionnelle) qui régule notre horloge au quotidien. Dans un couple, les deux membres auront tendance à synchroniser leurs rythmes sociaux ensemble (heure du lever, heure des repas, heures des activités, etc...) et cette harmonie peut être rompue lors du décès d'un des deux membres ou de la naissance d'un enfant (nécessité de réajustement des rythmes sur une 3<sup>ème</sup> personne).

La période de l'horloge biologique interne étant comprise approximativement entre 24,2 à 24,5h (260) et une journée durant 24h, il est nécessaire pour notre organisme de réaliser chaque jour une légère modification de ses rythmes afin de se synchroniser.

Par exemple le *jet lag*, qui se rencontre lors des voyages transmériidiens, correspond à une variation brutale des signaux externes (notamment heures de luminosité). Il reflète donc la nécessité de l'horloge biologique interne à se resynchroniser sur les nouveaux horaires. Ainsi le décalage horaire représente finalement la modification des rythmes circadiens. Il faut environ 3 jours pour rétablir le rythme veille/sommeil, 1 semaine pour que la température corporelle se régularise et entre 10 et 14 jours pour que le rythme corticosurrénalien revienne à la normale.

#### a) *Les signaux photiques*

Tout d'abord ce sont les cellules non visuelles de la rétine, les cellules ganglionnaires à mélanopsine, qui vont analyser la lumière selon deux modalités : bleue ou verte. Ces cellules sont particulièrement sensibles aux longueurs d'ondes proches de 480 nm (couleur bleu). Elles vont ensuite envoyer un message au centre régulateur des rythmes biologiques se trouvant dans l'hypothalamus, les noyaux suprachiasmatiques, via le tractus rétino-hypothalamique. Ces derniers modulent l'activité de la glande pinéale via une voie polysynaptique complexe. La glande pinéale sécrètera ensuite la mélatonine en réponse au message lumineux. La mélatonine exercera ensuite un rôle de régulateur endogène de nombreux rythmes circadiens. En

ce sens elle est plutôt une hormone de la nuit qu'une hormone du sommeil à proprement parler.

L'influence de la lumière va dépendre de plusieurs paramètres :

- L'intensité de la lumière : plus l'intensité est élevée plus la resynchronisation sera efficace (relation non linéaire). Une exposition à la lumière blanche supérieure à 6 heures entraînera un retard de phase de 3h alors qu'une exposition de 12 minutes est suffisante pour induire un décalage de phase de 1 heure.
- L'horaire de l'exposition : une exposition à la lumière entre 5h00 et 17h00 entraînera un retard de phase alors qu'entre 17h00 et 5h00 elle induira une avance de phase. De plus, c'est au réveil et lors du coucher que la sensibilité à la lumière sera la plus importante.
- La longueur d'onde : l'horloge biologique interne possède une sensibilité optimale pour une longueur d'onde de 480 nm (lumière blanche ou bleue, celle des écrans). Certains auteurs se demandent si certaines longueurs d'onde (rouge) pourraient favoriser l'endormissement.
- L'historique lumineux : la réponse à la lumière est influencée par l'exposition antérieure. Ainsi, une faible exposition augmentera la sensibilité à la lumière et inversement.

Il semble ainsi logique que l'exposition à des écrans le soir soit pourvoyeur de troubles du sommeil.

La figure suivante représente la voie de la sécrétion de mélatonine et ses liens avec les différents rythmes externes mais aussi internes. (261)

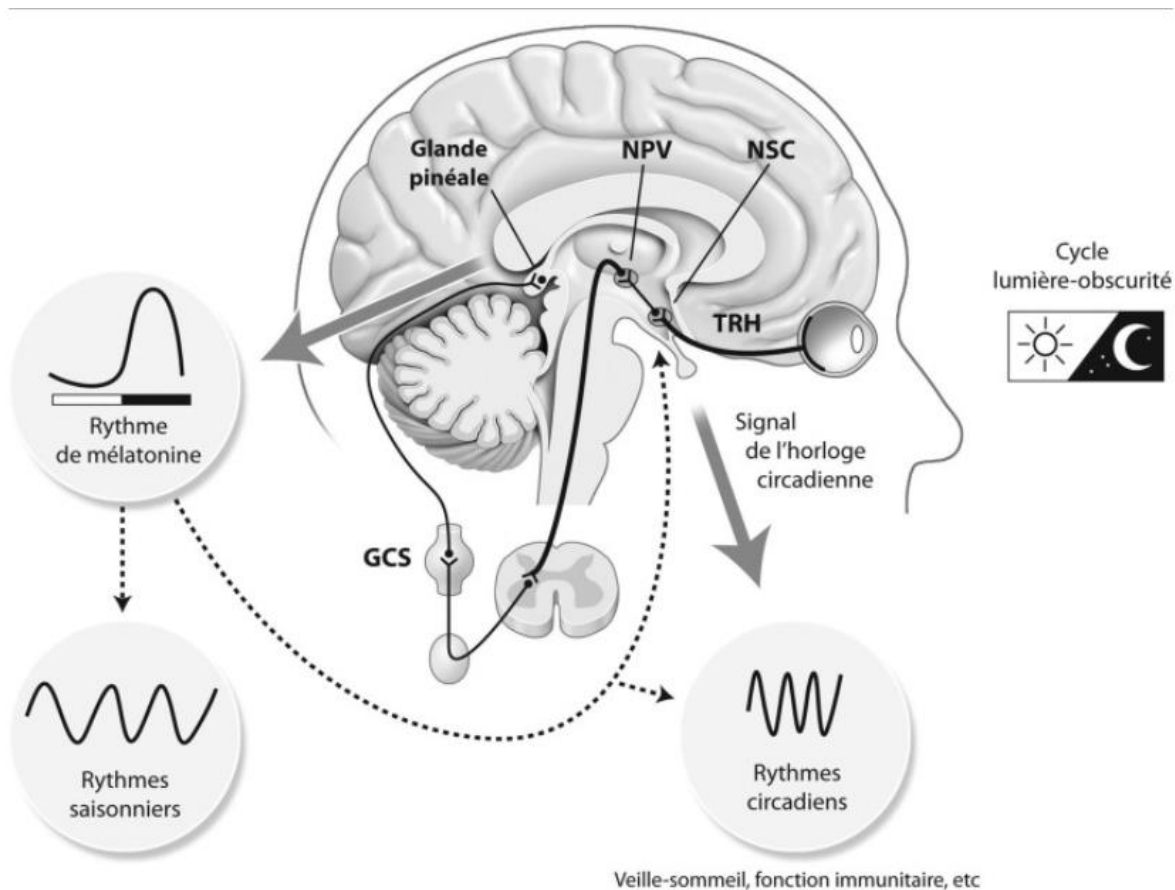


Figure 6 : le tractus rétino-hypothalamique et régulation des rythmes circadiens (261)

Mais ce message est également envoyé dans d'autres régions cérébrales telles que l'amygdale, l'hypothalamus latéral ou encore l'aire tegmentale ventrale (ATV) participant au métabolisme dopaminergique. Cette ATV est soumise à son propre rythme endogène mais est donc également sous l'influence de l'environnement. Pour certains auteurs, une altération au niveau de l'ATV conduirait à des modifications de l'expression dopaminergique qui induiraient à leur tour la manie bipolaire. (262) De plus, il a été démontré que des lésions du NSC (sur des modèles animaux) sont à l'origine d'une dérégulation totale du cycle veille/sommeil, d'une modification des rythmes sociaux et d'une induction d'importants changements dans les comportements et l'humeur.

Ainsi le message lumineux type obscurité entraînera une activation de la sécrétion de mélatonine qui permettra d'ajuster l'horloge biologique interne à l'horloge environnementale. La mélatonine est donc l'hormone permettant d'apporter l'information de nuit au corps humain. L'horloge biologique interne assurera l'homéostasie circadienne en régulant la sécrétion de nombreuses hormones mais aussi en régulant la transcription génique des gènes horloges.

La figure suivante est proposée par Steardo et al.(263) afin de représenter la physiologie et la transcription génique des protéines des rythmes circadiens. Sur ce dernier il est possible de visualiser l'horloge centrale qui correspond aux NSC mais aussi les horloges périphériques qui sont présentes dans de multiples tissus périphériques tels que le foie, les reins ou encore la moelle osseuse et les cellules sanguines.

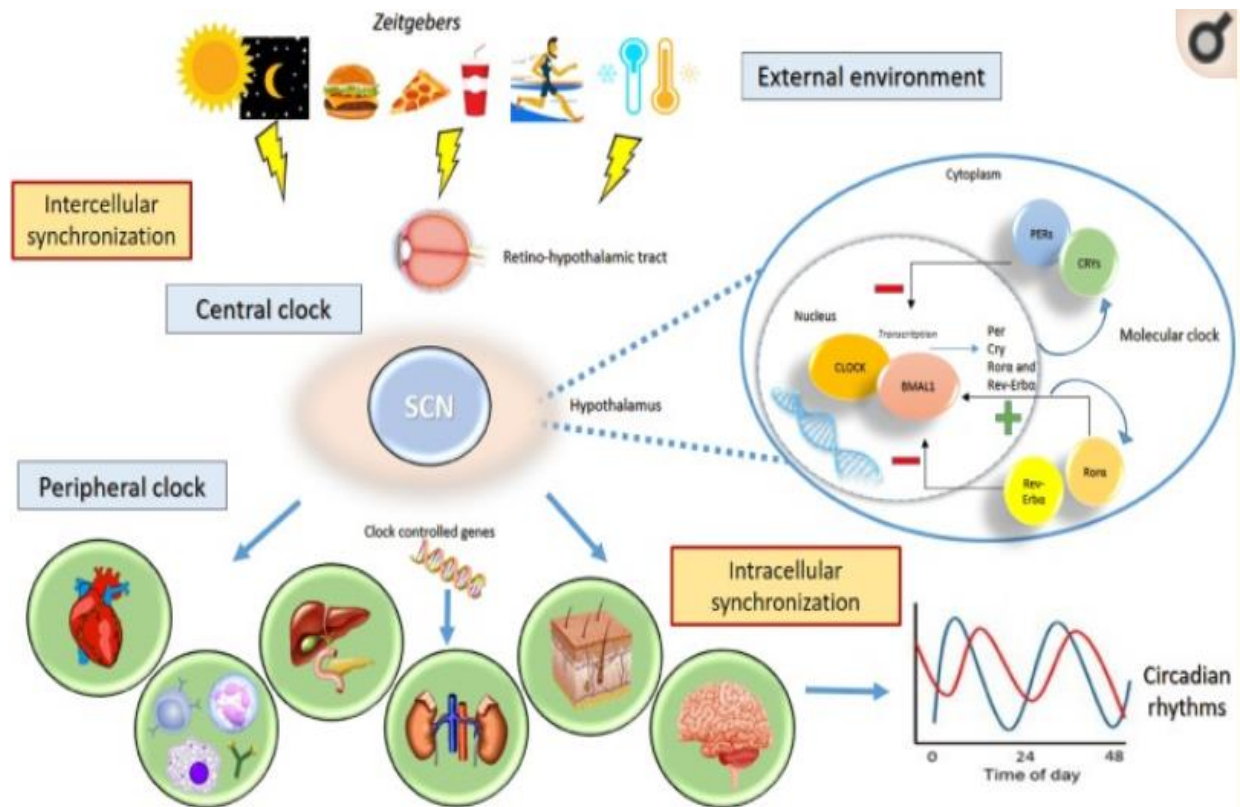


Figure 7 : physiologie et transcription des protéines circadiennes (263)

La lumière active le complexe CLOCK/BMAL1 qui régule la transcription de CRY (cryptochrome) et de PET (protéines période) via la liaison et donc activation de gènes promoteurs Per et Cry dans le noyau cellulaire. L'activation de ces gènes promoteurs vont adresser l'ARN messager de Per et Cry aux ribosomes afin d'obtenir la transcription protéique de PER et CRY. Les couples PER/PER ou PER/CRY seront ensuite détériorés en partie par la protéine kinase caséine epsilon CK1e. Le temps nécessaire pour réaliser ce processus à l'origine de l'horloge biologique interne est d'un peu plus de 24 heures, raison pour laquelle elle nécessite un réajustement quotidien par divers signaux : les *Zeitgebers* et les *Zeitstörers*.



### *b) Les signaux non photiques*

Dans la société actuelle, l'homme ne se réveille plus spécifiquement en fonction de la luminosité, marquée par le lever de soleil. En effet il existe maintenant une nécessité de se lever à une heure précise, généralement tout au long de l'année en dehors des week-ends et des périodes de vacances, afin de remplir ses fonctions professionnelles, scolaire ou encore pour pratiquer des activités sportives par exemple. Ainsi les rythmes sociaux rythment nos journées et sont susceptibles de pouvoir influencer nos rythmes biologiques.

Chez la mouche drosophile il a été démontré que les rythmes sociaux (la vie en groupe), par l'intermédiaire des rythmes hormonaux périphériques, impactaient le rythme de l'horloge biologique interne. (264) Par la suite il a été démontré que la vie en collectivité influençait le comportement des chauves-souris. En effet, dans l'obscurité (privées du principal synchroniseur) celles-ci auront tendance à se réveiller simultanément lorsqu'elles sont en groupe. Cependant, si l'on prend une chauve-souris isolée, ses rythmes vont avoir tendance à être irréguliers, avec des heures de réveil de jour comme de nuit. (265)

#### (1) L'alimentation

L'influence de l'alimentation sur les rythmes biologiques est à l'heure actuelle encore controversée, retrouvant parfois une influence via son action sur la sécrétion d'insuline, de glucagon ou encore de fer sérique sur les rythmes biologiques (266) et parfois une absence d'interaction. Il semble cependant probable que les synchroniseurs des hormones biologiques périphériques aient une action sur les rythmes biologiques impliquant l'estomac, le foie, le pancréas ou encore la digestion. (267)

#### (2) L'activité physique

L'influence de l'activité physique sur les rythmes biologiques est facilement objectivable : à l'effort, la température corporelle augmente. (268) Elle permet également un décalage de phase dont le sens est dépendant de l'horaire à laquelle l'activité physique est pratiquée : lorsqu'elle est pratiquée en début de journée elle induit une avance de phase alors que lorsque l'activité physique est réalisée la nuit elle sera à l'origine d'un retard de phase. (269)

Ainsi une activité physique légère pratiquée durant 2h30 aurait le même effet synchroniseur (ou désynchroniseur) qu'une lumière intense durant 30min. (270) La pratique de l'exercice physique dans l'obscurité semble également pouvoir décaler la sécrétion de mélatonine. (271)



### (3) Les signaux cognitifs et les signaux sensoriels

Les tâches cognitives, surtout le travail mnésique, modifient la période de la température corporelle, du cycle activité/repos mais aussi le rythme des performances cognitives. Ces modifications sont encore plus importantes lorsque les tâches cognitives sont réalisées sur une période différente de 24 heures. (272)

D'autres études ont retrouvé des rythmes différents entre les deux mains (droite et gauche) dans les domaines suivants : la dextérité, la réactivité ou encore la force musculaire. (273–276)

Pour Reinberg. (277) l'information du « jour » / « réveil » serait apportée à la fois par des signaux photiques mais aussi par des signaux non photiques. Ces signaux non photiques correspondraient à des processus cognitifs interprétatifs à la suite de réactions aux stimuli sensoriels. Ainsi, la vision (cellules visuelles recevant l'information de lumière), l'audition (bruit de réveil) ou encore l'olfaction (odeurs de nourriture) interviendraient dans la régulation du rythme veille/sommeil par exemple.

### (4) Les rythmes sociaux

Les rythmes sociaux correspondent à l'ensemble des activités (professionnelles, sociales, de divertissement, etc...) pratiquées en groupe ou de façon individuelle.

Reinberg (277) émet l'hypothèse que les rythmes sociaux, via l'influence des signaux sensoriels et cognitifs régulent les rythmes biologiques. Il a basé sa théorie sur la nécessité d'avoir une importante intensité lumineuse pour activer l'activité des NSC chez l'homme alors que chez les autres mammifères il ne faut qu'une faible intensité. Sa théorie a récemment été mise à mal lorsque l'on a découvert qu'une faible intensité lumineuse était suffisante pour influencer les rythmes.

Deux études, bien que critiquées et non reproduites par la suite, ont retrouvé ce rôle synchroniseur de l'activité sociale. Dans celles-ci les humains en groupe avaient tendance à avoir des rythmes identiques d'un individu à l'autre. (257,278)

Comme vu précédemment la vie en communauté est capable d'influencer les rythmes biologiques chez les mouches et chez la chauve-souris. Il semblerait donc peu probable que les rythmes sociaux chez l'être humain n'aient aucune influence sur les rythmes circadiens.

## D. Les marqueurs de rythme biologique

### 1. Chronotype

#### a) *Mesure et résultats : la matinalité et la vespéralité*

On peut identifier les différents chronotypes à l'aide de différents questionnaires tels que le questionnaire du chronotype de Munich, l'échelle de typologie circadienne ou encore le questionnaire de typologie matinale/vespérale de Horne et Ostberg.

A partir de l'extrapolation des résultats de ces échelles il est possible de définir trois types de chronotypes : la matinalité, la vespéralité et les chronotypes extrêmes. (279) Le chronotype varie en fonction de l'âge. A l'adolescence la période semble augmenter alors qu'avec le vieillissement il existe plutôt une avance de phase. (277)

Le syndrome d'avance de phase est caractérisé par une heure de coucher et de lever plus précoces (entre 3 et 6 heures de différence). Il peut s'observer chez les personnes âgées (cf mid-sleep point) ou encore dans la dépression.

Dans le syndrome de retard de phase, l'heure de coucher et de lever sont plus tardifs. Il est fréquent de l'observer chez les adolescents.

Le syndrome du libre court est rencontré chez les personnes aveugles qui ne peuvent percevoir de façon correcte le message lumineux externe. De ce fait leur rythme suit le rythme de l'horloge interne et se décale de plus en plus de l'horloge externe du fait de l'absence de synchronisation.

La figure suivante permet de visualiser les syndromes d'avance et de retard de phase par rapport au sommeil normal et illustre de façon claire les thérapeutiques utilisables. (280)

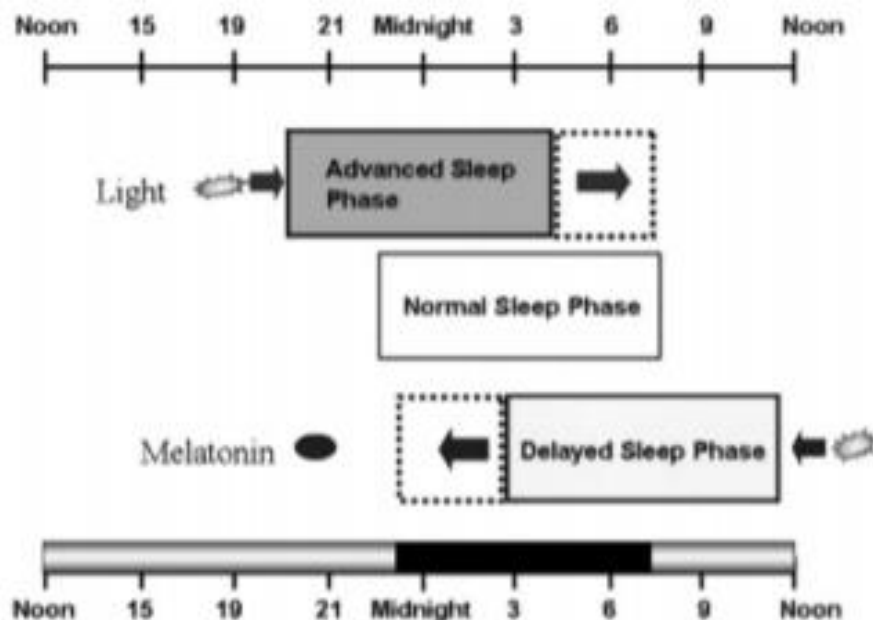


Figure 8 : les différents chronotypes (280)

Ainsi dans le syndrome d'avance de phase il faudra retarder l'heure du sommeil en utilisant de la lumphothérapie. A l'inverse, les personnes ayant un retard de phase devront prendre de la mélatonine afin de se coucher plus précocement et/ou devront être exposés à la lumière au réveil afin d'avancer l'heure du lever.

Il a été démontré que le chronotype type matinalité est associé à des rythmes biologiques plus stables tandis que le chronotype vespéralité est plus souvent rencontré dans la bipolarité. Ce qui explique que les patients bipolaires soient plus souvent confrontés à une désynchronisation des rythmes biologiques. (281) Ces éléments sont des points essentiels de la TIPARS.

## 2. Le cycle veille/sommeil

C'est l'un des marqueurs de rythme essentiel chez l'homme. Il peut se mesurer grâce à différents outils tels que l'agenda du sommeil ou encore la polysomnographie.

L'agenda du sommeil est un outil simple d'utilisation et d'interprétation subjective dans lequel les individus doivent marquer chaque jour l'heure du coucher et d'endormissement ainsi que l'heure du lever, les éventuels réveils nocturnes, la qualité du sommeil et de la journée suivante et éventuellement d'autres paramètres. Il est facile de comprendre et de prendre en compte les effets masqués des rythmes sociaux à travers cet outil. En effet, les contraintes externes (travail par exemple) imposent un rythme en semaine. Ces contraintes n'étant plus présentes le week-end ou durant les vacances, il est fréquent de constater que l'heure du lever et du coucher diffèrent : on dit que le rythme de base se démasque.

La polysomnographie permet quant à elle une mesure bien plus précise et objective des différentes phases du sommeil. Ainsi, on peut remarquer l'existence d'une organisation ultradienne et circadienne des stades du sommeil : le sommeil lent profond occupe essentiellement la 1<sup>ère</sup> partie de la nuit alors que le sommeil paradoxal prend place dans la 2<sup>de</sup> partie de la nuit.

Enfin ce cycle est influencé par d'autres éléments comme par exemple :

- Le processus homéostatique d'accumulation de la veille (processus C) qui occupe une place importante dans la détermination de l'heure de début de sommeil ou du temps total de sommeil. La présence de « grasse matinée » ou de sieste sont à l'origine d'un décalage de phase qui va influencer ce processus homéostatique et va entraîner le recul de l'heure du début du sommeil mais également d'une diminution du temps total de sommeil le lendemain.
- Le « mid-sleep point » qui correspond globalement au milieu de la nuit. Ce facteur est influencé par l'âge et se décale progressivement de plus en plus tôt, ce qui explique que les personnes âgées ont plus tendance à se lever matinalement.

L'ensemble de ces mesures permet d'objectiver une expression circadienne de la vigilance avec une variation haute de celle-ci en fin de matinée et d'après-midi et une variation basse en post-prandial le midi mais aussi vers 4-5 heures de la matinée.(282)

### 3. Le cycle activité-repos

Il est mesuré grâce à l'actimétrie, elle-même basée sur l'utilisation d'un accéléromètre d'activité qui permet de différencier les périodes d'activité des périodes de repos. Une fois l'activité enregistrée (sur une semaine en moyenne), il suffit de réaliser une extrapolation pour obtenir les périodes de veille et de sommeil.

### 4. La température corporelle

Elle est soumise à une rythmicité circadienne. Elle atteint sa valeur minimale d'environ 36° Celsius aux alentours de 6 heures du matin et sa valeur maximale d'environ 38° C vers 18 heures.

Il a été démontré que chez les patients déprimés il existait une diminution de l'amplitude de la température mais également un décalage de phase. Il a également été prouvé que chez les patients souffrant de dépression avec caractéristiques saisonnières il existait une augmentation de l'amplitude et un décalage de phase entre l'hiver et l'été.

### 5. Les biomarqueurs

#### a) La mélatonine

La mélatonine est le chef d'orchestre de la régulation des rythmes circadiens. Elle est synthétisée à partir du tryptophane, sécrétée par la glande pinéale et catabolisée par le foie à 90%.

Elle est sécrétée en suivant un rythme circadien, sa production augmentant en fin de journée afin de favoriser l'endormissement, atteignant un pic de sécrétion entre 2 et 4 heures du matin pour finalement diminuer progressivement jusqu'à une concentration quasiment nulle après le réveil. Une technique utilisée pour obtenir les concentrations de mélatonine est de procéder au dosage salivaire dans certaines conditions visant à prendre en compte les effets masqués entre 19 heures et 22 heures.

Elle possède des effets sur le métabolisme (régulation des rythmes circadiens, propriété antioxydante, inhibition de la croissance tumorale, de l'angiogenèse et de la migration de la migration métastatique).

La mélatonine exerce également une influence sur le sommeil et le cycle veille/sommeil. Bien qu'elle ne soit pas l'hormone du sommeil mais l'hormone de la nuit, lorsqu'elle est délivrée à forte dose elle induit une somnolence et le sommeil. Cependant, à la différence des hypnotiques elle n'induit pas de coma en cas de surdosage. L'augmentation de la durée de sécrétion de mélatonine entraîne

l'augmentation de la durée de sommeil mais en diminue la qualité. Certains auteurs s'interrogent sur le rôle de la mélatonine dans « l'ouverture de la porte de sommeil ».

Elle possède également une action anti-immunitaire en augmentant la production des cytokines, active la libération de cytokines pro-inflammatoires et exerce un rôle de régulation pro- ou anti-inflammatoire via la libération de monoxyde d'azote notamment.

Finalement, il semblerait qu'elle ait également un effet neuroprotecteur avec une activité anti-inflammatoire, anti-apoptotique et antioxydante.

Chez des sujets chez qui il a été expérimenté une privation totale de lumière, il persistait une sécrétion circadienne de cette hormone, ce qui en fait un bon marqueur de l'horloge interne. Chez les patients déprimés il existe une diminution de l'amplitude et un décalage de phase par rapport à une population saine.

Le traitement par mélatonine permet de diminuer la symptomatologie dépressive alors que la résection de la glande pinéale peut induire des troubles bipolaires. (283)

#### *b) Le cortisol*

Il s'agit d'un glucocorticoïde, plus précisément d'un corticostéroïde, sécrétée sous l'influence de l'ACTH hypophysaire par la zone fasciculée du cortex surrénalien. Il est impliqué notamment dans la régulation de la glycémie, dans le métabolisme glucido-protéique, dans la réponse immunitaire mais aussi dans la régulation des rythmes circadiens.

Sa sécrétion suit des variations sur la journée et atteint un pic maximal de sécrétion aux alentours de 8 heures du matin et un pic minimal de sécrétion entre minuit et 4 heures du matin. Une modification de la sécrétion se retrouve dans le syndrome de Cushing.

#### 6. Les rythmes sociaux(284)

Des études récentes ont retrouvé que les rythmes sociaux n'influenceraient pas directement les rythmes biologiques mais par le biais de l'exposition lumineuse. Ainsi, la modification des rythmes sociaux correspondrait à des modifications comportementales entraînant une modification de l'exposition lumineuse qui serait elle-même à l'origine de la perturbation des rythmes biologiques. (285)

#### 7. Génétique : les gènes horloges

Dans une étude menée par Brown et al. il a été démontré l'existence d'une période de rythme circadien comprise entre 24,2 et 24,5h. (260) Il a également été noté que ces rythmes sont soumis à une grande variabilité interindividuelle mais à une bonne stabilité individuelle.

De ce fait, ils ont mené une seconde étude chez des sujets de chronotype vespéral ou matinal. Ceci a permis de comprendre que le rythme de l'expression du gène Bmal1 permet de connaître le chronotype du patient. Cependant, les variations circadiennes de l'expression de ces gènes sont plus importantes que l'amplitude des différents chronotypes. Ce qui permet de penser que les facteurs environnementaux occupent une place essentielle dans la régulation des rythmes circadiens. (106)

Nous connaissons à l'heure actuelle une vingtaine de gènes horloges participant à la régulation de nos rythmes biologiques : CLOCK, BMAL, PER1/2/3, CRY1/2, REV-ERB alpha et bêta, ROR A/B/C. Ces différents gènes sont à l'origine de transcription de protéines qui via une cascade de réactions en chaîne, formant parfois des complexes protéiques, vont activer ou inhiber des régulateurs du cycle circadien. (262)

## E. Le sommeil

### 1. Organisation du sommeil(287)

Chez l'homme, le sommeil est organisé en cycles au cours desquels se succèdent différentes phases. Chaque nuit se déroulent 4 à 5 cycles durant environ 90 minutes et se déroulant de la manière suivante :

- Stade 1 : somnolence ou endormissement, qui dure quelques minutes
- Stade 2 : sommeil léger
- Stade 3 et 4 : sommeil lent profond

Ces stades sont de durées variables en fonction des cycles. En début de nuit, le sommeil lent profond est prédominant alors qu'en fin de nuit c'est le sommeil paradoxal qui est le plus représenté. L'activité onirique, durant laquelle l'homme rêve, prend place durant le sommeil paradoxal, c'est pourquoi lorsque l'être humain se réveille il a l'impression d'être en plein rêve.

Le sommeil s'organise donc en sommeil paradoxal, ou Rapid Eye Movement « REM sleep » (Mouvements Oculaires Rapides en français), et en sommeil lent profond ou « nonREM sleep ». Ces deux types de sommeil ont des fonctions différentes, ainsi, le sommeil paradoxal est essentiel à la plasticité neuronale mais aussi au stockage de l'information mnésique au long cours.

### 2. Le modèle à 2 processus de Borbély(288)

Selon Borbély, l'organisation du cycle veille/sommeil dépend essentiellement de deux processus en étroite interaction : le processus S et le processus C.

Le processus S (PS), ou processus homéostatique, correspond à la dette de sommeil. Il augmente progressivement avec la durée d'éveil et diminue rapidement durant le sommeil. Ainsi, lors de l'éveil, le PS aura une faible valeur alors que celle-ci atteindra sa valeur maximale au début du sommeil. Le principal marqueur du PS est la vague de faible activité du « nonREM sleep ». Il a été démontré que l'amplitude de cette dernière est diminuée lors des siestes, ce qui permet de comprendre pourquoi ces dernières peuvent entraîner des troubles du sommeil. Le schéma suivant permet

de visualiser l'amplitude de la vague de faible activité selon 3 modalités différentes : après une privation de sommeil de 24 heures elle est maximale (courbe du haut) alors que celle-ci diminue en présence de sieste à 10 heures du matin mais encore plus après 18 heures (respectivement courbe du milieu et du bas).

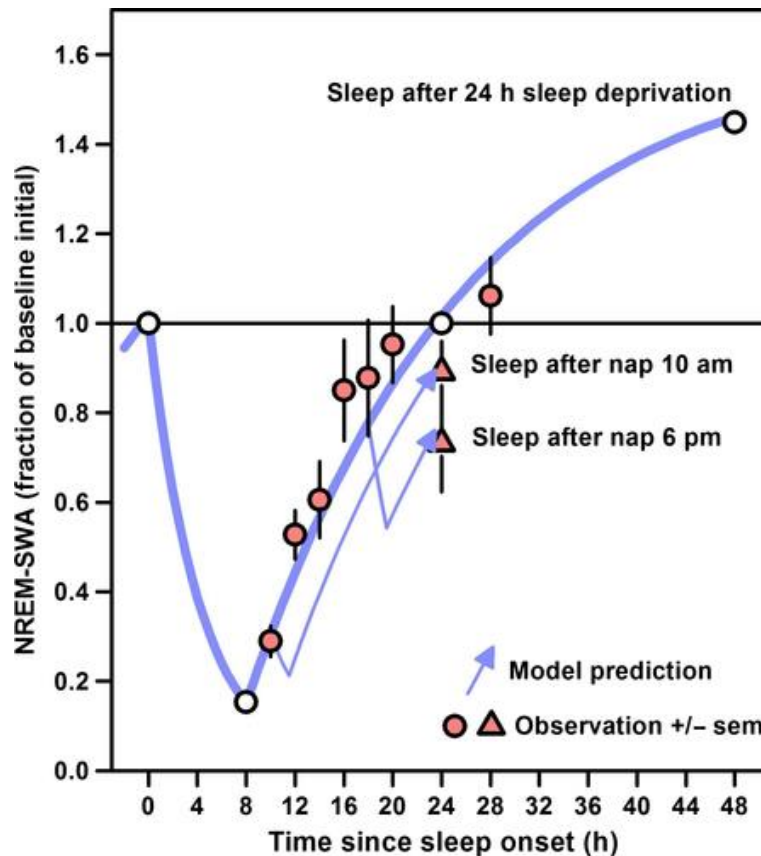


Figure 8 : influence de la sieste sur la pression de sommeil(288)

Le processus C (PC), ou processus circadien, correspond à l'activité électrophysiologique des noyaux supra-chiasmatiques (NSC) et suit une régulation intrinsèque circadienne sous l'influence de la mélatonine. La mélatonine et la température corporelle en sont les principaux marqueurs.

L'enregistrement électrophysiologique de l'activité des NSC a permis de mettre en évidence une interaction continue entre ces deux processus. Ils obéissent toutefois à des systèmes de régulation indépendants mais permettent tous les deux une régulation du sommeil.

Ainsi pour avoir un sommeil de qualité, il faut avoir une superposition des courbes de PC et de PS. C'est-à-dire qu'il faut d'une part que la pression de sommeil soit assez importante (période d'éveil de durée suffisante) mais aussi que l'activité des NSC soit optimale, entre autres que la sécrétion de mélatonine soit adéquate. Le schéma suivant représente les variations de PC et de PS au cours de la dépression.



Sur celui-ci on peut voir sur les figures de gauche que les deux processus ne se superposent pas, ce qui induit des troubles du sommeil. Sur les deux courbes de droite il est possible de visualiser l'influence de deux types de thérapie qui permettent de resynchroniser (sur les courbes bleues) les deux processus. La restriction de sommeil va permettre d'augmenter la pression de sommeil alors que l'exposition à un *zeitgeber* tel qu'une forte exposition à la lumière (exemple de la luminothérapie) va permettre de resynchroniser le PC en augmentant son amplitude afin de modifier l'acrophase.

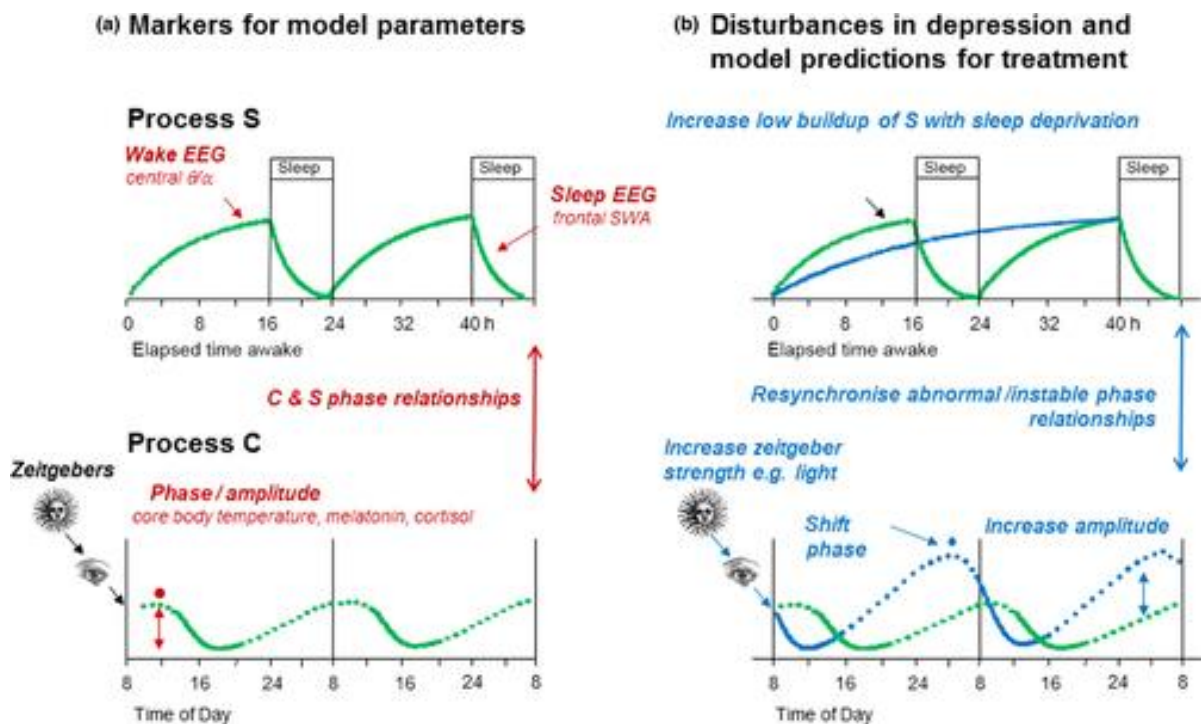


Figure 9 : influence de la privation de sommeil et des Zeitgebers sur les processus C et processus S (288)

Comme vu précédemment, la lumière est le principal synchroniseur de l'activité circadienne des NSC et donc de la sécrétion de mélatonine. Il est donc simple de visualiser par quel biais les *zeitgebers* peuvent influencer le cycle veille/sommeil.

Ce modèle proposé dans les années 1980 a ensuite été complété par d'autres théories apparues grâce aux avancées scientifiques. Il a notamment été démontré que la physiologie du sommeil fait intervenir différentes régions cérébrales qui exercent chacune des fonctionnalités différentes.

Les mécanismes de la théorie de l'horloge biologique de Frank et Cantera (289) et la théorie homéostatique synaptique de Tononi et Cirelli (290) ont une action synergique. Cette dernière stipule que lors de l'état de veille les cellules ont un besoin croissant d'énergie et que leur état de stress augmente progressivement. De ce fait, la plasticité neuronale diminue et les facultés attentionnelles, mnésiques et la vigilance



sont altérées. Afin de palier à cela, le sommeil intervient dans le remodelage ou reformatage des circuits neuronaux et du fonctionnement cellulaire, ce qui permet la plasticité neuronale. La théorie de Frank et Cantero est issue d'un protocole de désynchronisation forcée qui a démontré que la pression de sommeil module l'influence de l'horloge biologique interne sur les processus physiologiques mais aussi sur les comportements. Ainsi, une modification des rythmes circadiens va entraîner une variation de la vague lente d'activité du « nonREMsleep ».

Il a également été démontré que des variations génétiques des gènes horloges entraînaient des modifications à la fois du PC et du PS.

Des expériences réalisées initialement chez le rat puis chez l'homme ont démontré que l'activité des NSC augmente lors de l'exposition à la lumière, de l'éveil et du « REM sleep » alors qu'elle diminue dans la pénombre et lors du « nonREM sleep ».

Dernièrement, il a été démontré que l'augmentation de la pression de sommeil fait diminuer la sensibilité des rongeurs aux *zeitgebers*. Un des mécanismes d'action de l'activité stimulante de la caféine serait sa capacité à augmenter la sensibilité à la lumière des NSC. (291–293)

## F. Les dérégulations et dysfonctionnements des rythmes biologiques

### 1. Généralités

Chaque individu, qu'il souffre de trouble bipolaire ou non, possède des normes ou valeurs pour définir chacun de ses rythmes biologiques.

Celles-ci peuvent être comprises dans des valeurs limites de la normale, dans ce cas le sujet est dit euchronique. Cependant, les rythmes circadiens sont soumis à l'influence de différents paramètres pouvant influencer leurs valeurs. Dans ce cas, on parle de désynchronisation des rythmes sociaux, à l'origine de modifications physiologiques plus ou moins bien tolérées. En cas de désynchronisation, le sujet devient alors allochronique ou dyschronique.

Lorsqu'un ou plusieurs rythmes biologiques ne sont plus dans les valeurs normales mais que le sujet ne présente pas de symptômes dus à ces modifications on parle d'allochronisme. Lorsque ces modifications des rythmes biologiques sont à l'origine de manifestations cliniques ou de symptômes on parle alors de dyschronisme.

La chronopathologie quant à elle fait référence à l'ensemble des modifications cliniques dues au dyschronisme : les états bénins (comme lors d'un jet-lag) comme les états pathologiques (modification du sommeil chez les sujets bipolaires par exemple). Ainsi, la chronopathologie est un domaine à la fois somatique mais également psychiatrique.

Wulff (294) a proposé la figure suivante pour représenter les liens existants entre les troubles psychiatriques, les modifications des rythmes biologiques et les troubles du sommeil. Sur celui-ci on peut remarquer que les dysrégulations des rythmes circadiens sont à l'origine de modifications de la libération de

neurotransmetteurs, elles-mêmes à l'origine de troubles psychiatriques. Cependant, on peut également percevoir que les troubles psychiatriques, par le mécanisme inverse, sont à l'origine de modifications endocrines et de ce fait à des modifications des rythmes biologiques. Il existe donc une relation de causalité bidirectionnelle entre les troubles mentaux et les rythmes biologiques.

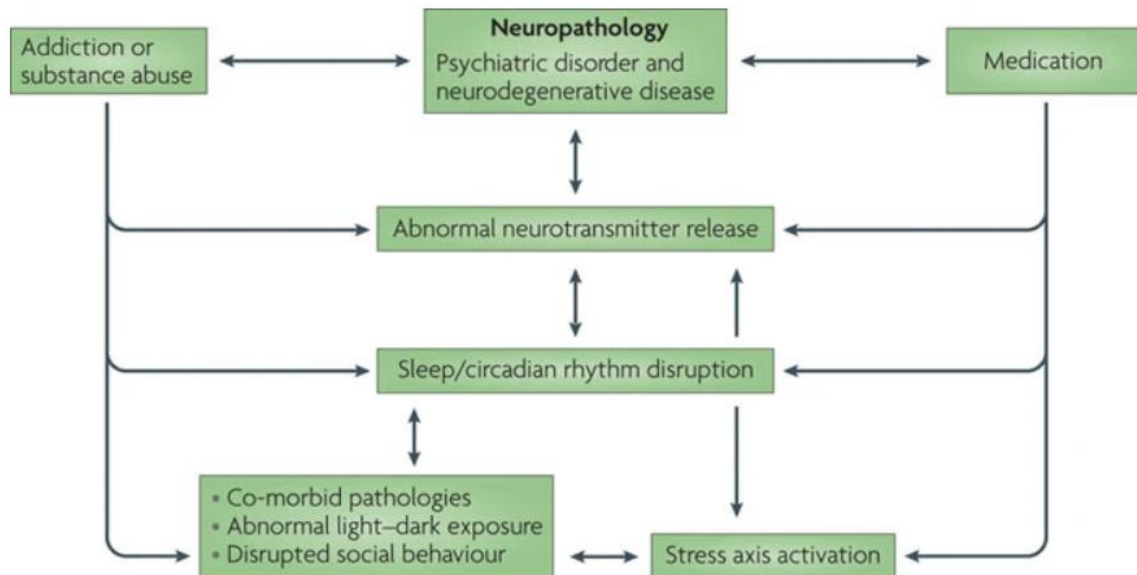


Figure 10 : relations entre rythmes biologiques, troubles du sommeil et troubles psychiatriques (294)

Son travail a également permis de relier directement les modifications des rythmes circadiens ou un sommeil de quantité ou qualité réduites avec leurs conséquences somatiques, émotionnelles et cognitives. Les principaux résultats sont représentés dans la figure 11.

Sur celle-ci on peut apercevoir les répercussions somatiques d'une dysrégulation des rythmes circadiens. Elles correspondent aux principales comorbidités retrouvées dans le trouble bipolaire, notamment les facteurs de risques cardiovasculaires, les modifications de l'immunité ou encore la majoration du risque de développer un cancer.

Au niveau cognitif, on peut également retrouver des perturbations dans différents domaines, comme dans les fonctions exécutives, la mémoire ou l'attention. Comme vu précédemment, toutes ces fonctions cognitives peuvent être perturbées chez les sujets bipolaires.

Enfin, ce schéma permet de démontrer facilement les réponses émotionnelles en cas de dysrégulations des rythmes biologiques ou d'anomalies du sommeil. Parmi les manifestations visibles on peut remarquer la présence de l'irritabilité, de l'humeur dépressive, d'une impulsivité, de comportements addictifs accrus ou encore de

symptômes maniaques. Une fois de plus toutes ces manifestations se rencontrent dans les différentes phases du trouble bipolaire.

L'ensemble de ces arguments est en faveur d'un lien entre les troubles bipolaires et les anomalies des rythmes circadiens.

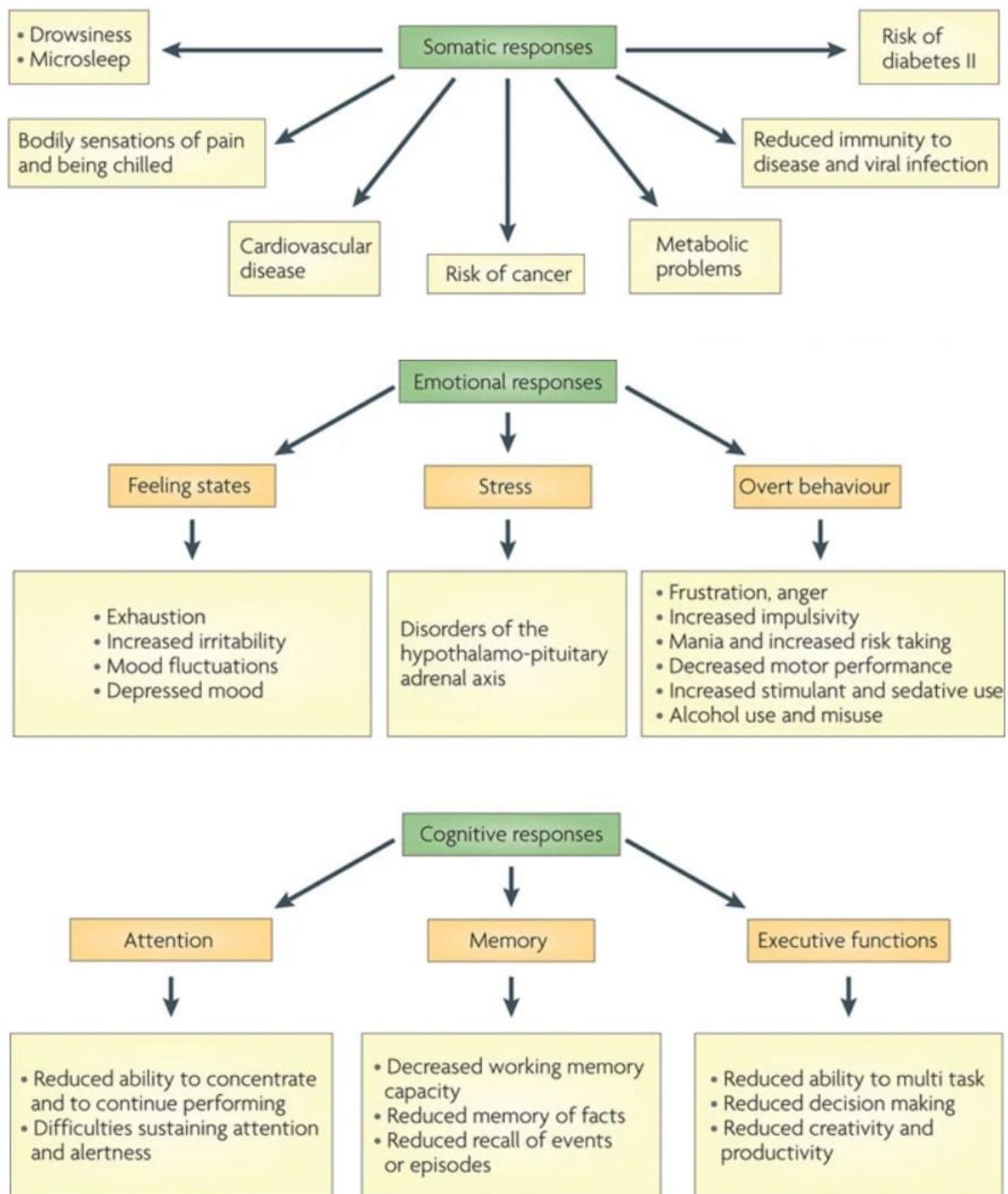


Figure 11 : conséquences cognitives, émotionnelles et somatiques d'un trouble des rythmes circadiens(294)

## 2. Chronopathologie du trouble bipolaire

Il semblerait donc que le cours évolutif du trouble bipolaire, de sa genèse à la récurrence des épisodes, soit lié à des dysrégulations des rythmes biologiques. Cette hypothèse est étayée par plusieurs études récentes (180), notamment par une récente revue de la littérature qui a retrouvé des irrégularités des rythmes circadiens chez des sujets hautement à risque de bipolarité. (295)

### a) *Le sommeil :*

Des anomalies de la latence d'endormissement sont reliées aux symptômes dépressifs tandis qu'une moins bonne efficacité de sommeil est à l'origine d'une augmentation du nombre d'épisodes dépressifs chez un patient donné.

La perte du sommeil entraînerait les épisodes maniaques. Cette théorie est étayée par différentes recherches étudiant la privation de sommeil : elle peut induire des épisodes maniaques et possède une efficacité antidépressive dans la dépression unipolaire mais aussi bipolaire. (296,297)

Les phases maniaques sont associées avec une diminution de la durée des Mouvements Oculaires Rapides (MOR) du sommeil, d'une diminution de l'efficacité du sommeil et du sommeil lent.

Les sujets bipolaires souffrent également d'un sommeil discontinu, passent davantage de temps en phase 1 du sommeil, ont des mouvements oculaires rapides caractérisés par une diminution de la latence et une augmentation de leur densité. Ces anomalies sont objectivables tant dans les phases maniaques que les phases dépressives.

La diminution de la durée de sommeil est associée à des symptômes d'intensité plus sévère. Les anomalies du sommeil sont quant à elles à l'origine d'une altération de la qualité de vie et du niveau de fonctionnement des patients. La discontinuité dans le sommeil conduit à une évolution défavorable de la maladie bipolaire, notamment en termes de sévérité des symptômes mais aussi en raison de son impact sur la qualité de vie et le fonctionnement des sujets malades.

### b) *L'activité psychomotrice*

En phase dépressive les patients ont une activité psychomotrice diminuée tandis qu'elle est augmentée mais désorganisée en phase maniaque.

Il existe aussi des anomalies dans l'amplitude de l'activité psychomotrice : celle-ci est diminuée. En d'autres termes les sujets bipolaires sont soumis à une plus grande variabilité et à une plus grande fragmentation de leur activité psychomotrice.

### c) *Le chronotype*

Les sujets bipolaires ont plus souvent un chronotype vespéral. Ils ont tendance à être plus actifs en soirée, ce qui peut expliquer le syndrome de retard de phase.

Les sujets bipolaires avec chronotype vespéral déclenchent souvent leur trouble à un âge plus précoce, ont tendance à avoir une fréquence plus importante d'épisodes

thymiques et sont de ce fait plus souvent atteints de cycles rapides. Ils sont également moins répondeurs au lithium et ont un taux de mortalité plus élevé.

#### *d) Les rythmes sociaux*

Les sujets bipolaires ont tendance à avoir des contacts sociaux plus tardivement, à manquer plus de repas, à ne pas pratiquer d'exercice physique et à être en retard au travail.

#### *e) La saisonnalité*

Le sommeil ainsi que l'humeur sont plus influencés par les changements de saison chez les sujets souffrant de trouble bipolaire. Cette susceptibilité aux variations saisonnières est plus fréquemment observée chez les jumeaux bipolaires qu'en population saine, expliquant pourquoi certains auteurs pensent que la saisonnalité est un trait caractéristique héritable avec le trouble bipolaire. La saisonnalité permettrait donc également de différencier les sujets bipolaires des sujets unipolaires en phase dépressive.

Les modifications rapides de la photopériode (jet-lag) seraient également à l'origine d'épisodes thymiques.

#### *f) La sécrétion de mélatonine*

Elle se déroule dans la glande pinéale et est influencée à la fois par un rythme circadien endogène mais également par la lumière perçue par les cellules non visuelles de la rétine.

Les patients bipolaires ont tendance à avoir des taux plus faibles de mélatonine et à avoir une sécrétion retardée. Ceci explique d'une part les troubles du sommeil mais aussi leur tendance à avoir un chronotype vespéral.

#### *g) La sécrétion de cortisol*

Elle est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Certains auteurs pensent que des anomalies de cet axe sont en partie responsables des troubles bipolaires. Ces anomalies peuvent comprendre un hypercortisolisme, une sécrétion inappropriée d'ACTH ou des anomalies dans le rétrocontrôle négatif par les glandes surrénales et l'hypothalamus.

Les sujets bipolaires ont en effet des concentrations et des pics de concentration nocturne plus élevés de cortisol. Il y a également de plus grandes variations de la sécrétion de cortisol chez ces patients.

### G. Impact des thérapeutiques sur les rythmes biologiques

Il existe donc des anomalies au sein de la régulation des rythmes biologiques dans les troubles bipolaires. De ce fait, il semble intéressant d'étudier si les traitements du trouble bipolaire ont une influence sur la régulation de ces rythmes mais il est également essentiel de chercher de nouvelles thérapeutiques pouvant avoir un effet régulateur de ces rythmes.

Le schéma suivant est proposé par Porcu, Gonzalez et McCarthy (262) pour représenter les liens entre les différents gènes horloges, leur activité mais aussi à quelles étapes pourraient intervenir les thérapeutiques afin de réguler les rythmes.

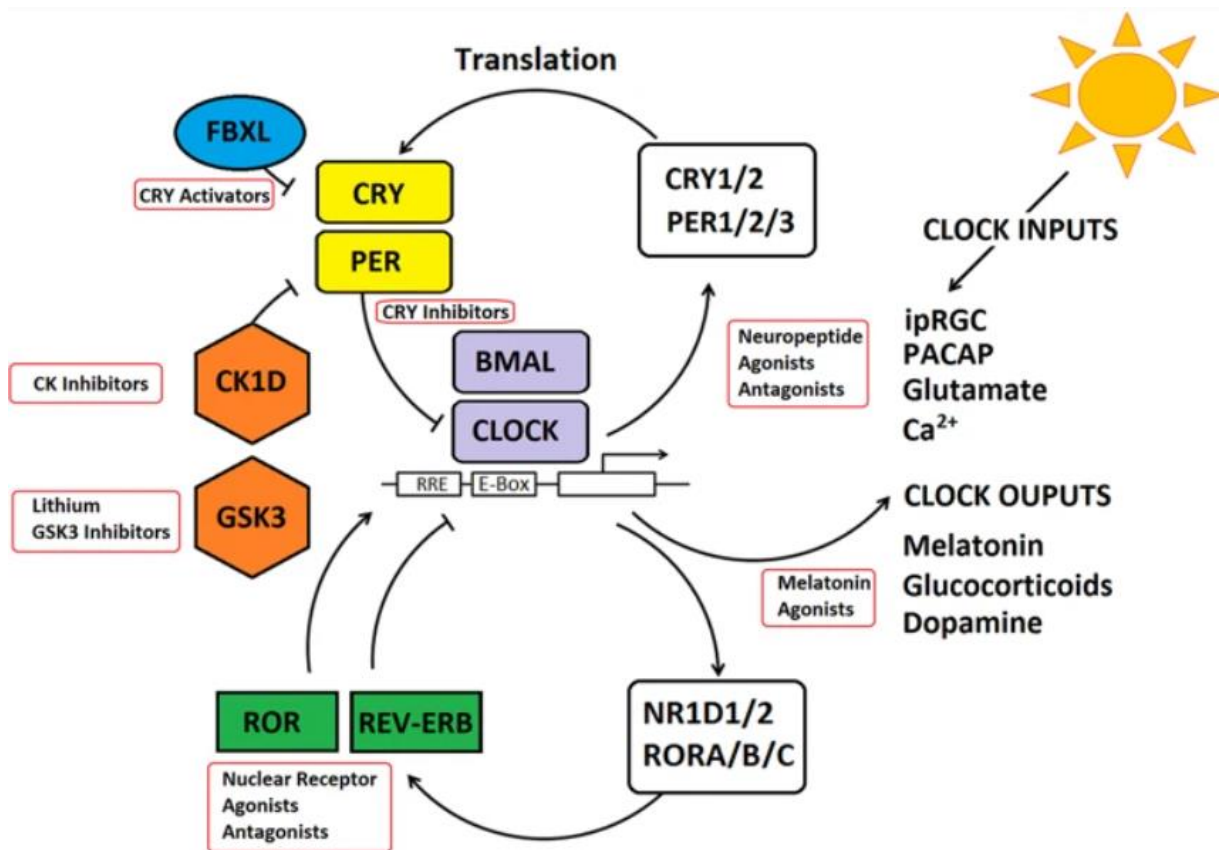


Figure 12 : cibles thérapeutiques des traitements du trouble bipolaire (262)

Ainsi le lithium agirait en tant qu'inhibiteur de la protéine kinase GSK3 et de l'inositol mono-phosphatase (IMP). La GSK3 contrôle l'amplitude des rythmes circadiens alors que l'IMP a une activité sur la période. Le lithium est à l'origine d'un rallongement d'environ 14 minutes de la période du rythme veille/sommeil. Ainsi, cela expliquerait que les patients n'ayant pas de dérégulation de leur rythme veille/sommeil seraient les patients non répondeurs au lithium.

A l'inverse, d'autres molécules comme l'alcool vont entraîner de fortes perturbations des rythmes circadiens. Une alcoolisation unique entraînera un

dérèglement qui sera dose dépendant. Pour des consommations chroniques il faudra en moyenne entre 2 et 3 semaines pour retrouver les rythmes antérieurs. Ainsi, il existe un gradient ou continuum entre altération des rythmes biologiques et consommation d'alcool. (298)



### III. La thérapie interpersonnelle

#### A. Historique

La thérapie interpersonnelle (TIP) a été développée dans les années 1970 à la suite de recherches de traitement pour la dépression chez l'adulte. Son déroulement a ensuite été formalisé dans un ouvrage réalisé par G. Klerman en 1984 afin d'en faire une thérapie brève, c'est-à-dire limitée dans le temps.

Klerman a mis en place une thérapie reposant sur la théorie bio-psycho-sociale de Meyer de la dépression. En ce sens, elle se rattache à 3 théories distinctes :

- La théorie de l'attachement de Bowlby
- La théorie de la communication de Kiesler et Watkins
- La théorie sociale de Henderson

#### 1. Théorie de l'attachement de Bowlby

Pour Bowlby l'attachement se définit comme « un besoin social primaire et inné d'entrer en relation avec autrui »(146). Cette théorie se base sur ses travaux visant à observer les relations mère-enfant ainsi que les répercussions d'une séparation précoce.

Ainsi, l'Homme naît social et son éducation sociale se fera à l'aide de figures d'attachement précoces de l'enfant. En fonction des réponses obtenues de la part de ces figures d'attachement, l'enfant mettra en place des modèles internes opérants qui correspondent aux représentations mentales inconscientes que le sujet aura de lui-même mais également des autres. Ces modèles internes opérants seront le socle pour le fonctionnement des relations futures et participeront à la régulation du sentiment de sécurité.

Il existe 4 différents types d'attachement selon Bartholomew en fonction de la représentation qu'aura l'individu vis-à-vis de lui-même et des autres. Ainsi, si l'individu a :

- Une image positive de lui et de l'autre, l'attachement sera dit « sécuritaire »
- Une image positive de lui mais une image négative de l'autre, l'attachement est « insécure évitant »
- Une image négative de lui mais une image positive de l'autre, l'attachement est qualifié « d'insécure ambivalent »
- Une image négative de lui-même et de l'autre, l'attachement est « insécure craintif »

Pour certains auteurs, le style d'attachement insécure serait un facteur de vulnérabilité à la dépression.

Ainsi pour Mikulincer, en cas de perception d'une situation menaçante réelle ou fictive par un individu, le système d'attachement se déclenchera. Ceci aura pour but d'obtenir la régulation émotionnelle soit par une hyperréactivité soit par une désactivation émotionnelle. En ce sens les personnes avec attachement insécure ne



contrôleront pas leurs émotions du fait de stratégies inadéquates et se verront ainsi potentiellement sombrer dans l'épisode dépressif.

## 2. Théorie de la communication de Kiesler et Watkins

Selon ces auteurs les modes de communication inadaptés peuvent être à l'origine de relations interpersonnelles de mauvaise qualité. Par exemple, en cas de demandes inappropriées (indirectes, ambivalentes...) il est parfois possible d'obtenir une réponse opposée à celle espérée de la part des figures d'attachement et aboutir à une situation conflictuelle.

## 3. Théorie sociale de Henderson

Cette théorie met en avant le fait d'un défaut, au sens d'absence, de relation interpersonnelle est un facteur entraînant une détresse psychologique.

### B. Principe et domaines travaillés dans la thérapie interpersonnelle

La thérapie interpersonnelle est une thérapie brève. Cela implique que cette dernière soit :

- Structurée
- Reproductible
- De durée limitée (12-16 séances TIP « classique »)

Ces séances se regroupent au sein de 3 phases : une phase initiale, une phase intermédiaire et une phase de terminaison.

Un autre principe de la TIP est de travailler dans le « là et maintenant ». Cela permet de renforcer les capacités du patient à mettre en lien ses dysfonctionnements avec les symptômes qu'il présente (maïeutique socratique).

Il est nécessaire de réaliser une évaluation régulière de l'état de santé psychiatrique du patient. Pour cela, il est possible d'utiliser l'échelle visuelle analogique thymique (évaluation de la thymie de 0 à 10/10 ; questionnaire « pourquoi pas 10 ? »).

Enfin, le thérapeute et le patient travailleront ensemble sur un des 4 domaines interpersonnels dysfonctionnels. Le patient devra choisir parmi les domaines suivants : le conflit interpersonnel, le deuil, l'isolement ou la transition de rôle.

### 1. Le conflit

Une relation conflictuelle est généralement la conséquence d'un désaccord résultant d'une différence de point de vue entre les différentes parties. Le thérapeute s'attachera à lier la symptomatologie dépressive et les conflits interpersonnels et à améliorer la communication.

Il aidera également le patient à définir dans quel stade du conflit celui-ci se situe, à savoir la négociation (discours possible, tentative de trouver une solution), l'impasse (discours difficile, incapacité à trouver un accord) ou la dissolution (fin de la relation).

## 2. La transition de rôle

Elle correspond au passage d'un statut social A à un statut social B. Le praticien peut se référer par exemple à l'échelle de Holmes et Rahe afin d'aider le patient à identifier les différents événements de vie.

Pour un patient dépressif, le changement est perçu comme une perte de chance selon Klerman.

Les différents objectifs du thérapeute seront d'aider le patient à désidéaler le passé, à accepter et à verbaliser ses émotions et enfin de l'aider à utiliser ses autres relations interpersonnelles ou à en créer de nouvelles. Pour cela, il pourra s'aider de tableaux visant à identifier les aspects positifs et négatifs de l'ancienne et de la nouvelle situation.

## 3. Le deuil

Le deuil correspond à la perte d'une figure d'attachement. Cette perte peut être à l'origine de sentiments ambivalents, le patient ressentant de la culpabilité mais aussi potentiellement de l'angoisse lié au sentiment d'abandon.

## 4. L'isolement

Dans ce domaine interpersonnel le patient ne possède pas de figure d'attachement sur laquelle il peut compter. L'objectif sera donc de l'aider à créer une figure d'attachement en analysant les relations passées mais également en l'encourageant à appliquer avec d'autres personnes ce qu'il fait déjà avec le thérapeute.

## C. Techniques utilisées

Les différentes techniques utilisables dans le cadre d'une TIP sont les suivantes :

- La clarification qui encourage l'expression des affects du patient et l'empathie de la part du médecin, elle sert à ce que le discours du patient et la compréhension du médecin soient concordants.
- L'expression des affects aide le patient à mieux verbaliser ses émotions, à mieux les comprendre et ainsi à mieux les contrôler.
- L'analyse de communication qui va favoriser l'autocritique de la part du patient afin qu'il prenne conscience d'éventuels dysfonctionnements et puisse ainsi modifier ses stratégies de communication. Cela passe généralement par la réalisation d'un script d'une communication.

- L'analyse décisionnelle consiste à évaluer différentes solutions envisagées par le patient pour y appliquer ensuite un feedback. Elle peut faire suite à une analyse de communication afin de déterminer quelle stratégie devra être mise en œuvre par le patient.
- Les jeux de rôle peuvent s'avérer utiles afin d'aider à l'analyse de communication ou à l'analyse décisionnelle. Elle permet au patient de se positionner dans les différents rôles et ainsi mieux visualiser ses dysfonctionnements.
- L'assignation de tâches qui seront à réaliser pour la séance suivante, en cas d'échec le thérapeute tâchera de comprendre quels ont été les freins à l'accomplissement de cette tâche, sans jamais culpabiliser le patient.
- La valorisation de la relation thérapeutique occupera une place essentielle, l'objectif étant que le patient puisse se créer une figure d'attachement temporaire et puisse également apprendre à couper le lien à la fin de la thérapie.

## D. Structure

### a) *Phase initiale*

Durant cette phase, généralement 3 séances, le thérapeute devra s'attacher à réaliser le diagnostic positif de dépression, à donner un statut de malade au patient, à réaliser l'inventaire interpersonnel, à faire l'inventaire des événements de vie et à faire le contrat thérapeutique.

Pour réaliser le diagnostic de dépression et réaliser la psychoéducation, le praticien peut s'aider du DSM ou encore de la CIM afin de mieux faire comprendre au patient sa pathologie. Il lui donnera aussi des informations sur l'épidémiologie, l'évolution de la maladie, les différents traitements possibles. Ceci permet de discuter avec lui de l'utilité ou non d'introduire un traitement anti-dépresseur.

Il s'attache également à donner le statut de malade, à savoir le fait que le patient à des droits (accès aux soins, suspension des activités professionnelles si besoin...) mais aussi des devoirs, à savoir s'investir dans sa prise en charge et veiller à maintenir son rôle social.

L'inventaire interpersonnel sert à identifier le mode d'attachement de l'individu en réalisant soit un cercle interpersonnel (sur lequel le patient est au centre et sur lequel il placera les différentes personnes importantes pour lui) soit un inventaire interpersonnel (multiples questions standardisées). Il sera donc possible de visualiser les relations actuelles mais également passées du patient. Il faut s'attacher à identifier les éventuels changements récents de relation interpersonnelle.

Il faudra également réaliser l'inventaire des événements de vie récents afin d'identifier une éventuelle transition de rôle.

L'ensemble de ces éléments permettra au patient de choisir le domaine interpersonnel qu'il souhaite travailler dans les séances futures.

Après cela, le thérapeute et le patient concluent d'un contrat thérapeutique, officialisant le nombre, la durée et la fréquence des séances et expliquant les différentes techniques utilisables.

#### *b) Phase intermédiaire*

Elle se déroule sur une dizaine de séances.

Chaque séance commence par une question visant à créer un lien socratique entre événements de vie et symptomatologie dépressive afin de pouvoir réussir à rompre la relation réciproque entre domaine interpersonnel pathologique et l'épisode dépressif caractérisé. Cette question consiste généralement à évaluer l'EVA thymique du sujet et de lui demander pourquoi il n'est pas à 10/10.

Le thérapeute utilisera ensuite les différentes techniques afin d'aider le patient à résoudre sa problématique interpersonnelle.

#### *c) Phase de terminaison*

Durant les séances de la phase de terminaison, le thérapeute doit travailler la transition de rôle de fin de thérapie, doit confirmer l'amélioration clinique ou discuter des différentes options possibles en cas d'inefficacité, doit vérifier les acquisitions du patient et enfin discuter d'une éventuelle phase de maintenance.

La fin de la thérapie constitue une transition de rôle dans lequel le patient passe du statut malade/soigné au statut sain. De plus, en cas d'absence de phase de maintenance, le patient perdra la figure d'attachement temporaire qu'a été le thérapeute pour lui. Il faut l'encourager à verbaliser les émotions en lien avec cette transition de rôle et en profiter pour l'encourager et mettre en avant ses progrès et acquisitions.

### **E. Indications**

S'il est vrai que la psychothérapie interpersonnelle a initialement été développée afin de prendre en charge la dépression de l'adulte, il n'a pas fallu longtemps avant qu'elle soit utilisée dans d'autres indications.

Il existe un nombre important d'études ayant démontré l'efficacité de la TIP dans la prise en charge de la dépression. Celles-ci ont démontré que la TIP s'avère efficace tant en monothérapie qu'en bithérapie avec un traitement antidépresseur dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés (300,301), mais également dans les dépressions chroniques ou résistantes (302), chez des populations particulières telles que les femmes enceintes, les adolescents et les personnes âgées (303,304). De ce fait, elle occupe une place de 1<sup>er</sup> choix dans le traitement de la dépression et se trouve recommandée dans les psychothérapies à utiliser en 1<sup>ère</sup> intention dans de nombreuses guidelines internationales (NICE, APA, ...).

La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux est une version de la TIP appliquée aux troubles bipolaires qui a démontré son efficacité dans

la prise en charge des épisodes dépressifs bipolaires ainsi que dans la diminution de la fréquence des récurrences thymiques et dans l'amélioration du fonctionnement social. Elle sera étudiée plus en détail dans le chapitre qui lui est dédié.

Les troubles du comportement alimentaire sont aussi des cibles de choix pour la TIP. Cette dernière a démontré son efficacité dans le Bindge Eating Disorder et il existe des résultats prometteurs pour la boulimie nerveuse et l'anorexie mentale. (305)

La TIP semble également intéressante dans la prise en charge des troubles de la personnalité, notamment dans la personnalité borderline mais aussi dans les personnalités dépendantes et évitantes. (306)

Elle s'est avérée efficace dans le traitement de certains troubles anxieux, parmi lesquels on retrouve les états de stress post-traumatiques et l'anxiété sociale. (307,308)

Par la suite, la TIP de groupe a démontré son efficacité dans les indications suivantes (309) :

- L'état de stress post-traumatique
- La dépression du post-partum (310)
- La dépression tardive
- Femmes prisonnières avec trouble de l'usage des substance et trouble dépressif (311)
- Femmes avec décès périnatal de leur enfant (312)
- L'épisode dépressif caractérisé (313,314)
- La prise en charge de l'agressivité (315)

Ainsi la version originelle de la TIP et ses multiples adaptations permettent à l'heure actuelle de prendre en charge un nombre important de pathologies. La figure suivante représente leurs principales indications.

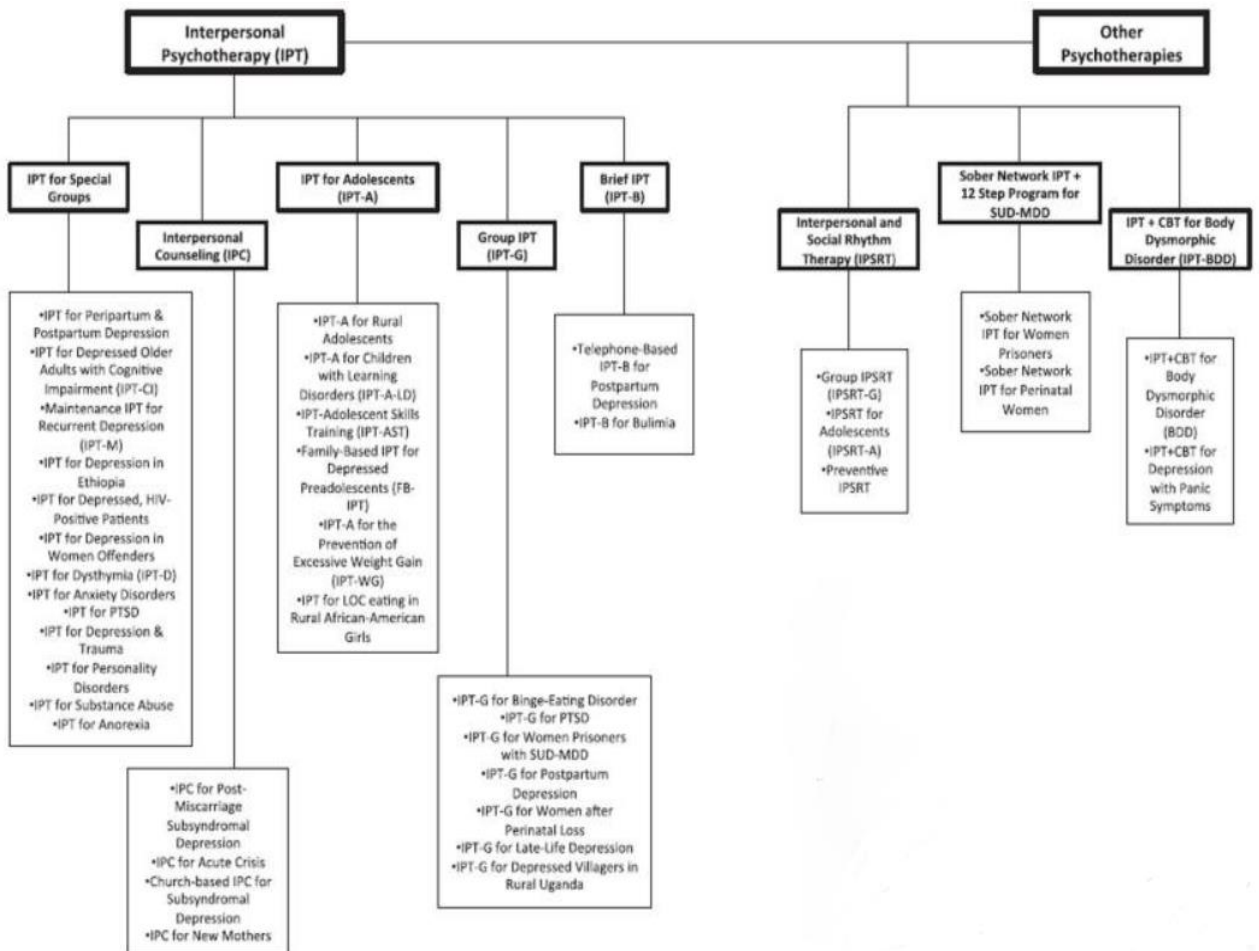


Figure 12 : champs d'application et dérivés de la TIP(316)

## F. La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux

### 1. Généralités

L'équipe d'Hélène Frank a mis au point dans les années 1990 une nouvelle thérapie spécifique aux troubles bipolaires, aujourd'hui connue sous le terme d'IPSRT pour « InterPersonnal, Social and Rythm Therapy ».

L'IPSRT s'appuie sur un trépied thérapeutique rassemblant la thérapie interpersonnelle, la thérapie d'aménagement des rythmes sociaux et une partie de psychoéducation.

Elle a dans un premier temps fait l'objet de deux essais contrôlés randomisés qui ont démontré l'efficacité de l'IPSRT dans la dépression chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 1. (317) Elle a par la suite été étudiée chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 2. (318) L'IPSRT a démontré son efficacité dans les domaines suivants : augmentation de la durée de rémission et de la qualité de vie durant la rémission mais aussi obtention d'une meilleure stabilité des rythmes quotidiens. En 2005, Frank a mis au point un manuel formalisant le déroulement de l'IPSRT.

Sa version française est la Thérapie InterPersonnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux ou TIPARS, il s'agit en fait de la traduction française apportée par le Dr Bottai. (319,320) Elle possède néanmoins quelques modifications par rapport à la version originale. La principale différence réside dans la création d'un 5<sup>ème</sup> domaine interpersonnel : le deuil d'un avenir indemne. Dans la version française ce 5<sup>ème</sup> domaine ne correspond pas à un réel deuil mais à une problématique à part entière se rapprochant de la transition de rôle. La seconde différence majeure est l'absence de thérapie de maintenance une fois la TIPARS terminée, ce sans quoi elle ne serait plus qualifiable de thérapie brève.

La TIPARS a pour principal objectif de permettre au patient de faire un lien socratique entre ses rythmes sociaux et biologiques, son état thymique et ses relations interpersonnelles. La thérapie comporte 3 phases distinctes : l'aménagement des rythmes sociaux (lier les événements de vie avec les rythmes, la mesure et la régularisation de ces rythmes sociaux), l'acceptation d'une condition médicale au long cours et enfin la résolution d'un domaine interpersonnel dysfonctionnel.

### 2. Les bases théoriques de la TIPARS

Depuis longtemps les psychiatres tentent de relier les événements de vie et les modifications des rythmes avec les troubles bipolaires. Certaines études ont démontré que la privation de sommeil pouvait engendrer des états maniaques (321), d'autres que les voyages transatlantiques, qui entraînent des perturbations des rythmes sociaux et biologiques, sont pourvoyeurs de décompensation thymiques. (322)

Plus récemment des auteurs ont réussi à démontrer que les perturbations des rythmes sociaux (323) et le stress quotidien, entraînant une perturbation des routines sociales (324), étaient statistiquement liés aux troubles bipolaires. Il est également reconnu que les patients bipolaires présentent plus d'irrégularités dans leur rythmes sociaux que les personnes saines (325). Parmi les patients bipolaires, ceux qui



démarrent le plus précocement leur trouble bipolaire sont ceux qui présentent des rythmes sociaux très irréguliers. Ces résultats sont confortés par l'obtention de plus longues périodes d'euthymie lorsque les rythmes sociaux sont réguliers et stables (326). De plus, les patients bipolaires en phase de décompensation présentent souvent un syndrome d'avance de phase de 2 heures ainsi qu'une réduction de leur activité journalière. (327)

Il existe donc des éléments permettant d'influencer positivement ou négativement les rythmes sociaux (heure de lever, 1<sup>er</sup> contact social, 1<sup>ère</sup> activité quotidienne, heure des repas, heure du coucher, ...). Les synchroniseurs des rythmes sont appelés *Zeitgebers* alors que les désynchroniseurs sont appelés *Zeitstörers*. Parmi les synchroniseurs, la luminosité occupe une place centrale. Certains rythmes sociaux tels que le travail, les repas, les activités de divertissement peuvent être soit des *Zeitgebers* soit des *Zeitstörers*. Il est possible de citer à titre d'exemple le travail de nuit, les voyages avec important décalage horaire ou encore les soirées festives avec potentiellement consommation de toxiques.

Les relations et événements interpersonnels influencent à la fois directement l'humeur mais aussi les rythmes sociaux et biologiques. Les épisodes de vie stressants et difficiles, surtout ceux entraînant des dérèglements des rythmes sociaux, sont fréquemment retrouvés dans les 8 à 20 semaines précédant un épisode thymique (surtout maniaque) et ce de manière plus fréquente que chez les patients développant un épisode dépressif unipolaire. (323) De plus les patients bipolaires ont une altération de leurs relations et du fonctionnement social (vie parentale et familiale). (328)

Les patients souffrant de trouble bipolaire (et de dépression unipolaire) sont plus souvent impactés par une dysrégulation des rythmes biologiques que la population saine. (329) Or la modification des rythmes sociaux (notamment des relations interpersonnelles) pourrait impacter davantage ce dérèglement et de ce fait aggraver l'évolution des troubles bipolaires. (330)

Les individus qui présentent un trouble dépressif ou un trouble anxieux sont probablement sujets à une sensibilité exacerbée aux événements perturbant les rythmes sociaux (331) et ceux qui souffrent d'insomnie ont tendance à avoir des rythmes moins réguliers (332). Les individus qui ont les rythmes de vie les plus irréguliers semblent plus sujets à la dépression, aux troubles anxieux, aux problèmes de santé et au stress. (333) Ainsi c'est un véritable cercle vicieux qui se met en place, l'irrégularité dans les rythmes sociaux entraînent un potentiel stress, lui-même à l'origine d'une majoration des dérèglements des rythmes sociaux.

L'humeur influence également les rythmes et les relations interpersonnelles. En cas de symptomatologie dépressive et maniaque il est courant de noter des perturbations du sommeil mais aussi des relations interpersonnelles (isolement, conflit, etc.).

La figure suivante, proposée par Bottai et al.(320), permet de visualiser les interactions possibles entre les différents domaines et propose un modèle explicatif de désynchronisation circadienne et de déclenchement d'épisode thymique. Ainsi, les événements de vie altérant les relations interpersonnelles et les rôles sociaux (deuil,

conflit, transition de rôle) vont perturber les rythmes sociaux. Cette perturbation s'orchestre soit en perturbant les *Zeitgebers* soit les *Zeitstörers* et entraîne la dysrégulation des rythmes sociaux. Lorsque les rythmes sociaux ne sont plus réguliers, des modifications physiologiques adaptatives vont se mettre en place et se manifester par une modification des rythmes biologiques. Or, ces perturbations de rythmes biologiques sont intimement liées aux décompensations thymiques qui correspondent in fine à une désynchronisation des rythmes circadiens. Ainsi, les événements de vie entraînant un dérèglement des rythmes sociaux augmenteront le risque de récurrence thymique. (334)

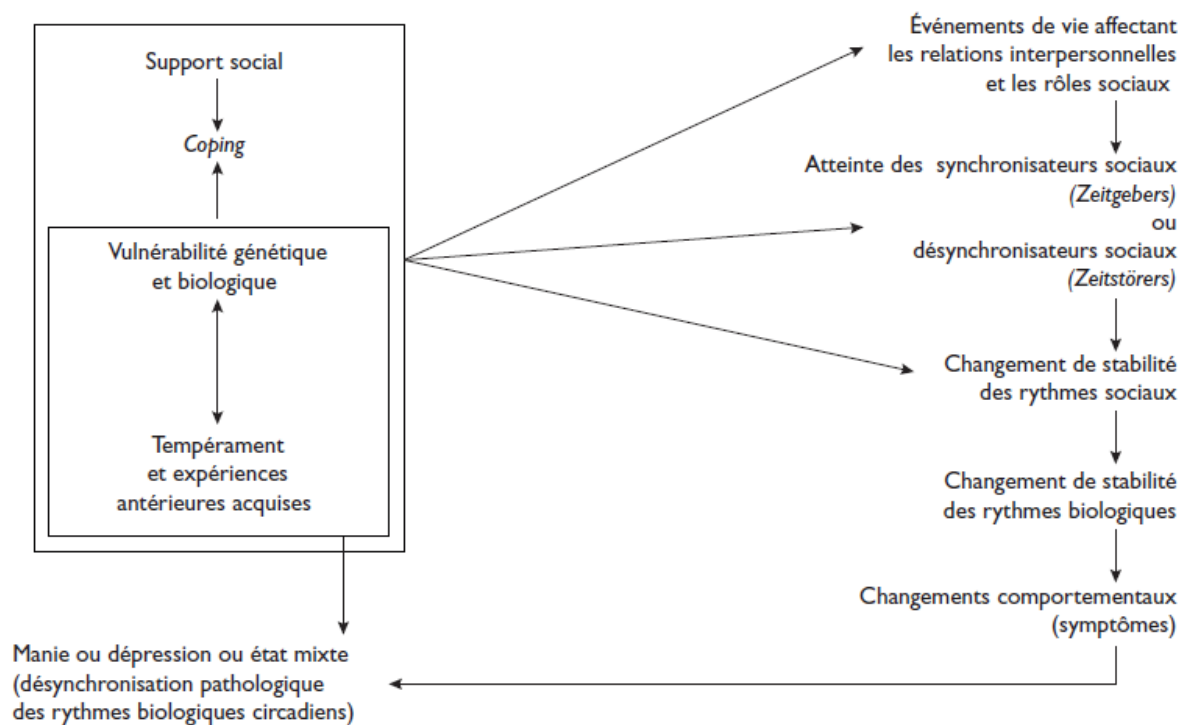


Figure 13 : modèle explicatif du lien entre épisode thymique, domaine interpersonnel et désynchronisation des rythmes(320)

Il est possible de compléter cette explication avec le schéma proposé par Grandin et al.(75) qui montre également le lien étroit avec l'horloge biologique interne, siégeant dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus.

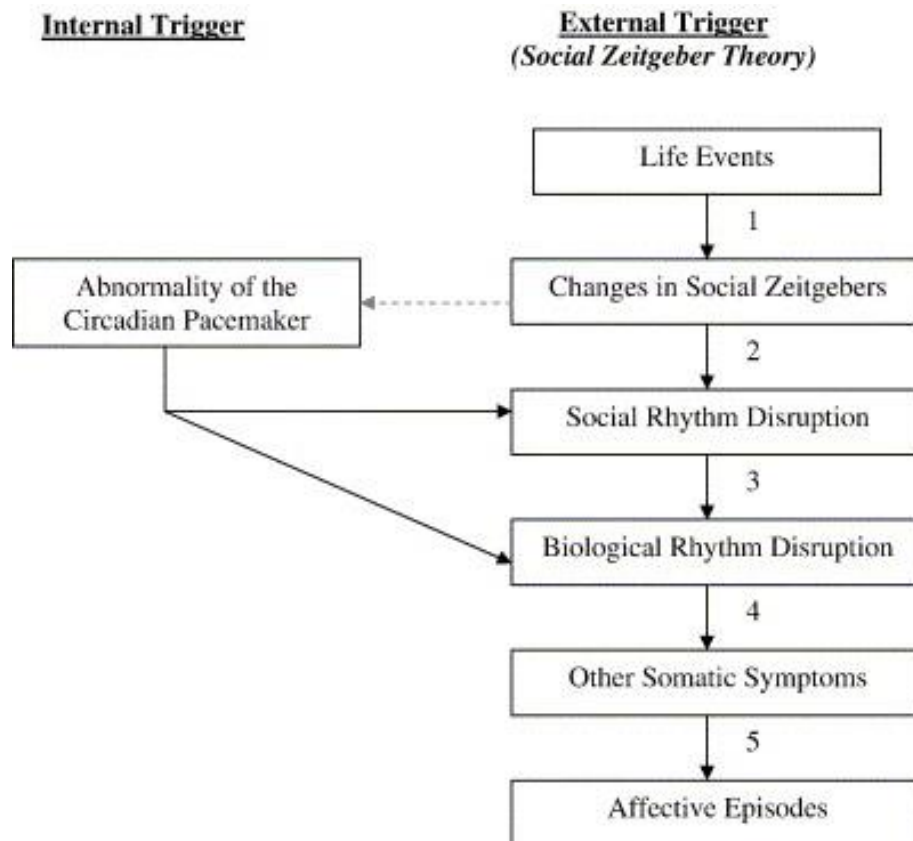


Figure 14 : influence des événements de vie et de l'horloge biologique interne dans la genèse des épisodes thymiques(75)

Sur ce dernier on visualise comment les événements de vie vont influencer l'humeur mais aussi comment des anomalies du « pacemaker circadien » (noyaux suprachiasmatiques) peuvent entraîner des dérèglements des rythmes sociaux et des rythmes biologiques. Rappelons que ce « donneur du temps » interne intègre les signaux photiques et non photiques afin d'émettre un signal final qui aura pour mission de synchroniser la physiologie circadienne du corps humain.

Dès lors que le patient expérimentera des événements de vie pouvant perturber ses rythmes, il sera en mesure d'appliquer les stratégies apprises durant la TIPARS afin de régulariser leurs rythmes sociaux. Bien évidemment les traitements médicamenteux occupent une place importante dans la régulation de ce processus, certains comme la mélatonine en resynchronisant le sommeil, d'autres comme le lithium par des mécanismes plus complexes.

Le schéma suivant représente le trépied théorique de la TIPARS ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques possibles et s'inspire du modèle d'instabilité de Goodwin et Jamison. (335)

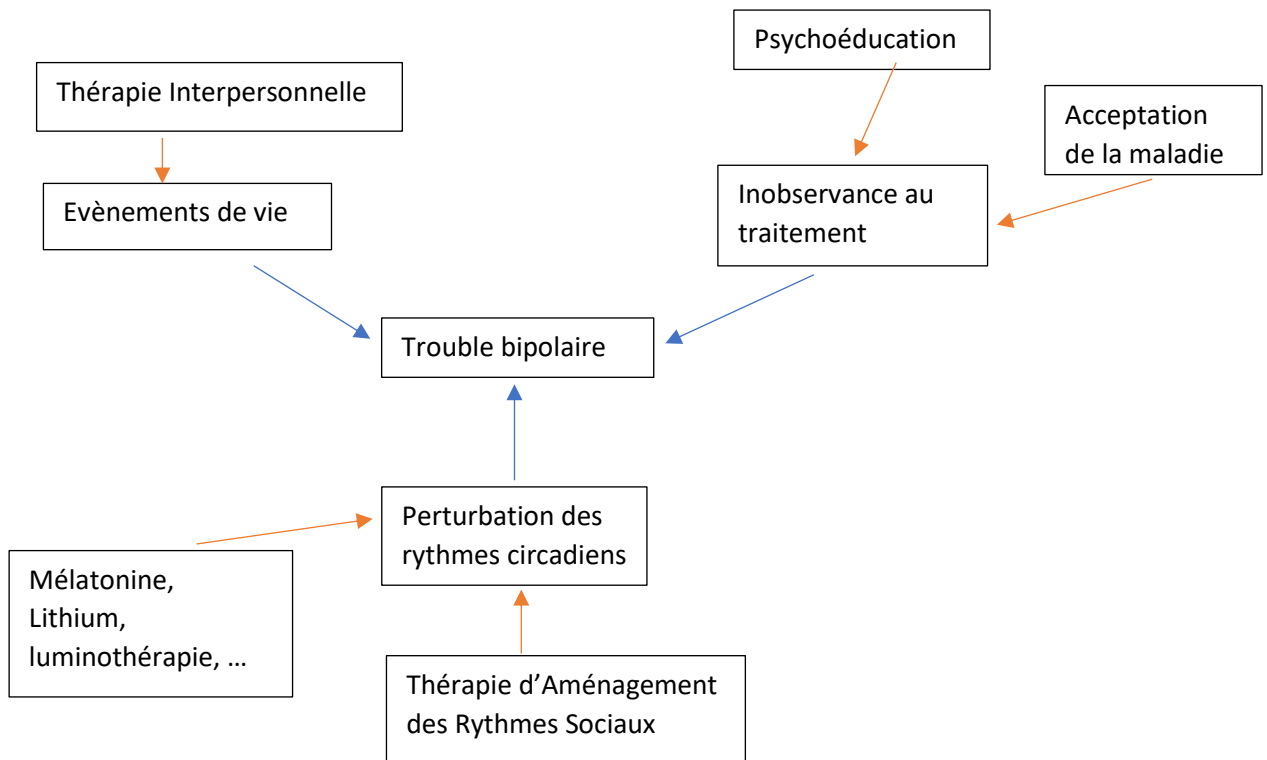


Figure 14 : trépied théorique de la TIPARS et place des différents traitements

Le trouble bipolaire peut se définir par le modèle de stress-vulnérabilité de Zubin et Spring (initialement appliqué à la schizophrénie). (336) En effet, c'est un trouble chronique caractérisé par l'alternance de phases euthymiques et de phases de décompensation. Les phases euthymiques ou intercritiques ou à risque de décompensation reflètent la vulnérabilité au trouble bipolaire. Cette vulnérabilité est déterminée par la génétique, la biologie, l'éducation et la personnalité de l'individu. Cette vulnérabilité n'entraîne pas forcément de trouble bipolaire (ou de phase thymique), ce seront les facteurs stressants environnementaux qui seront à l'origine du déclenchement d'un trouble bipolaire ou d'épisodes thymiques. Ces facteurs environnementaux correspondent aux problématiques interpersonnelles et aux dysrégulations des rythmes sociaux. D'un point de vue thérapeutique, il est difficile à l'heure actuelle de pouvoir modifier la composante génétique et biologique d'un individu, cependant il est tout à fait possible d'agir sur le stress environnemental soit par le biais de traitement médicamenteux soit à travers une psychothérapie.

La figure suivante représente le modèle stress vulnérabilité. Un patient qui présentera une forte vulnérabilité (antécédents familiaux de trouble bipolaire très nombreux par exemple) pourra déclencher son trouble bipolaire lorsqu'il sera confronté à de faibles stress. A l'inverse, un patient qui n'aura qu'une très faible vulnérabilité (pas d'antécédents familiaux de trouble bipolaire ni facteur de risque durant maturation cérébrale par exemple) devra être exposé à un fort stress environnemental pour développer un trouble bipolaire. La TIPARS aura pour but ultime

de faire diminuer l'impact du stress environnemental afin de prévenir tout risque de décompensation thymique.

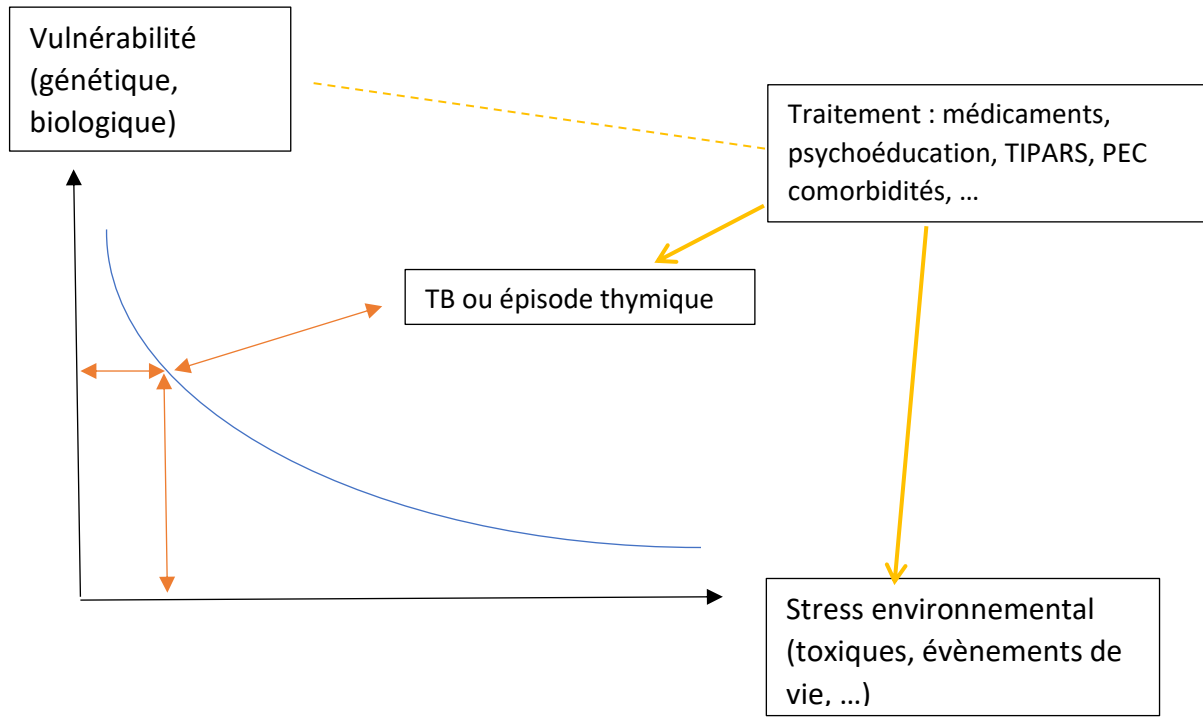


Figure 15 : le modèle stress-vulnérabilité, d'après Zubin et Spring

### 3. Déroulement de la TIPARS

La TIPARS se déroule sur 24 séances hebdomadaires d'une heure, soit sur environ 6 mois. Elle contient une phase initiale de 8 semaines, une phase intermédiaire de 12 séances et se termine par 4 séances de terminaison. C'est donc une thérapie courte et limitée dans le temps. Une fois la TIPARS terminée, elle peut éventuellement être complétée par une TIPARS de maintenance mais celle-ci ne sera discutée que pour quelques patients dont ceux ayant des symptômes d'intensité très sévère ou ceux chez qui il existe une résistance médicamenteuse par exemple. Dans tous les cas le nombre de séances de maintenance devra être discuté à l'avance et son rythme devrait être inférieur à la TIPARS, à raison d'une séance tous les 15 jours.

Le tableau suivant représente le déroulement de la TIPARS.(320)

<i>Déroulement des séances et objectifs respectifs</i>	<i>Nombre de séances hebdomadaires</i>
<i>Phase initiale (2 mois)</i>	
Biographie, histoire du trouble et traitements antérieurs	2
Psychoéducation sur les troubles bipolaires	2
Évaluation des rythmes sociaux	1
Cercle de proximité	1
Inventaire interpersonnel	2
<i>Phase intermédiaire (3 mois)</i>	
Deuil d'un avenir indemne et acceptation des contraintes de la bipolarité	2
Aménagement des rythmes sociaux	3
Travail spécifique dans un des domaines interpersonnels	7
<i>Phase finale (1 mois)</i>	
Bilan de l'aménagement des rythmes	1
Bilan du travail interpersonnel	1
Acceptation de la terminaison et contractualisation éventuelle d'une thérapie de maintenance	2
<i>Phase de maintenance (durée à contractualiser)</i>	Mensuelle ou nouveau module
Prolongation et renforcement des acquis	

Figure 15 : déroulement de la TIPARS(320)

#### a) La phase initiale

Elle sert à évaluer le trouble bipolaire du patient, à réaliser une psychoéducation, à lister les rythmes sociaux et les événements de vie, à faire le cercle interpersonnel, à identifier les dysfonctionnements interpersonnels, à réaliser l'échelle des rythmes sociaux et à définir les objectifs du patient.

L'évaluation du trouble comprend la liste des épisodes antérieurs ainsi que leurs polarités, les passages aux urgences ou les hospitalisations, les différents traitements déjà entrepris ainsi que leurs efficacités et tolérances respectives. Il est également possible d'annoter la frise chronologique avec les comorbidités du patient. Il convient ensuite de lister les événements de vie des patients et de tenter de les lier aux décompensations thymiques. Enfin, il est demandé au patient de décrire les variations de ses rythmes biologiques et sociaux lors des différentes phases de décompensation.

Afin d'évaluer les relations interpersonnelles du patient, un inventaire interpersonnel des relations et un cercle interpersonnel peuvent être réalisés. L'inventaire interpersonnel est un recueil de questions visant à analyser en détail les

relations de l'individu. Le cercle interpersonnel, correspond quant à lui à différents cercles concentriques dont le point central correspondrait au patient. Il lui est demandé de représenter son entourage personnel par des croix. La distance entre le patient et la croix représentative d'une personne de l'entourage est proportionnelle à l'intensité de leur relation. Ainsi les personnes les plus intimes et ayant le plus d'importance seront placées proche du centre (du patient) alors que celles ayant moins d'importance seront placées plus à distance. Il est important de notifier au patient que ce cercle est évolutif.

Pour réaliser l'inventaire des événements interpersonnels le thérapeute pourra s'aider de l'échelle des événements de vie de Holmes et Rahe. Un score inférieur à 150 est considéré comme raisonnable, un score compris entre 150 et 200 sera modéré, entre 200 et 300 il sera considéré comme élevé et en cas de score supérieur à 300 le stress vécu sera excessif. Les patients ayant eu un score modéré et élevé ont respectivement été 37% et 50% à être malade dans l'année suivant les événements de vie.

L'ensemble de ces éléments va permettre au patient de déterminer le domaine interpersonnel défaillant qu'il voudra travailler. Il est important de préciser que la majorité des patients bipolaires aura plusieurs domaines interpersonnels dysfonctionnels mais seul un devra être traité durant la thérapie. Les autres domaines peuvent être travaillés en TIPARS de maintenance si besoin.

Le thérapeute réalise ensuite la psychoéducation du trouble bipolaire. Celle-ci doit comprendre des éléments épidémiologiques, les différents facteurs de risque, les comorbidités associées au trouble bipolaire, la description du spectre bipolaire et des différents symptômes, le profil évolutif du trouble bipolaire et enfin la thérapeutique des troubles bipolaires.

Enfin, l'échelle des rythmes sociaux sera expliquée aux patients. Elle permet de visualiser les rythmes quotidiens du patient et d'identifier leurs désynchronisations. Il convient d'expliquer au patient que ces rythmes doivent être « hypernormés » chez les sujets bipolaires. Il est possible de comparer le trouble bipolaire à certaines pathologies somatiques qui nécessitent une surveillance particulière comme le diabète afin que le patient puisse mieux comprendre l'intérêt d'une telle surveillance.

### *b) La phase intermédiaire*

Cette phase a pour objectif de permettre l'acceptation de la maladie bipolaire, de réaliser la thérapie d'aménagement des rythmes sociaux et de réaliser la thérapie interpersonnelle.

Afin de faciliter l'acceptation de la maladie, le thérapeute s'attachera à ce que le patient verbalise les émotions positives et négatives liées à l'annonce du diagnostic, à lui faire accepter la condition médicale au long cours ainsi que ses conséquences sur les rythmes. Il devra informer le patient sur l'évolution du trouble bipolaire avec et sans traitement. Il conviendra de déculpabiliser le patient en lui expliquant qu'il n'est pas responsable de son trouble. Il peut pour cela lui expliquer le fort impact de la génétique dans l'apparition de ses troubles. Il devra ensuite évoquer les points forts



des personnes bipolaires, à savoir leur plus grande sensibilité émotionnelle et sociale ou encore leur plus grande créativité. Enfin, il peut éventuellement citer certaines personnes célèbres souffrant de bipolarité afin de leur faire comprendre qu'ils ne sont pas isolés et que trouble bipolaire n'est pas nécessairement synonyme de mauvaise évolution.

L'évaluation des rythmes sociaux veillera à identifier les rythmes dysfonctionnels et de tenter à lier ces rythmes avec les variations de l'humeur et les relations interpersonnelles.

Ensuite, le patient devra définir des objectifs à court et à long terme concernant ses rythmes sociaux. Ainsi, il pourra décider de définir différents horaires pour les paramètres suivants : heure du lever, heure du 1<sup>er</sup> contact social, heure de la 1<sup>ère</sup> activité, l'heure du dîner et enfin l'heure du coucher. Le thérapeute doit veiller à ce que ces objectifs soient raisonnables et atteignables. Par exemple, un patient ayant pour habitude de se lever à 10 heures du matin pourra s'attacher à se réveiller 30 minutes plus tôt chaque semaine ou toutes les deux semaines afin de réussir à se lever à 7 heures d'ici la fin de la thérapie. Il faudra également veiller à identifier de futurs événements de vie pouvant modifier les rythmes et trouver un moyen d'y faire face. Il est par exemple possible d'utiliser des somnifères durant quelques jours après un voyage à l'origine d'un important décalage horaire afin de permettre au patient de se resynchroniser plus facilement.

Le thérapeute réalise également une courte éducation sur le sommeil et doit donner des conseils afin d'améliorer le sommeil. Les principales modalités à renseigner au patient sont résumées dans le tableau suivant :

- 
1. Ne rester au lit que le temps de sommeil et ne pas passer plus de temps au lit
  2. Se lever tous les jours à la même heure, y compris le week-end
  3. Faire de l'exercice physique durant la journée, ce qui améliore le sommeil, mais ne pas en faire le soir durant les 4 heures avant le coucher
  4. La chambre doit être confortable, sans lumière ou bruit gênants
  5. La température de la chambre doit être modérée, entre 16 et 19 °C
  6. Ne pas aller se coucher en ayant très faim
  7. Ne pas aller se coucher après un repas trop copieux
  8. Restreindre l'absorption de liquides le soir pour éviter d'être dérangé(e) durant la nuit par des mictions impérieuses
  9. Éviter l'alcool le soir qui perturbe la qualité du sommeil
  10. Éviter les stimulants comme le café, le thé ou le tabac
  11. En cas de soucis, prendre un peu de temps durant la soirée pour les écrire et les clarifier, ce qui évitera de trop les ressasser lors de l'endormissement
  12. La chambre doit être réservée au sommeil ou à l'activité sexuelle
  13. Aucune autre activité n'est autorisée dans la chambre : repas, travail, télévision, etc.
  14. Éviter une lumière brillante dans la chambre le soir : ordinateur, télévision, lampe halogène, qui modifie les sécrétions endocriniennes nocturnes
  15. Ne pas regarder le réveil lors de l'endormissement ou au cours de la nuit lors d'un réveil, car cela entraîne de l'anxiété et nuit au sommeil
  16. Ne pas essayer de tomber de sommeil. Si le sommeil ne vient pas, se lever et faire une activité tranquille, hors de la chambre, dans une ambiance sereine, telle que lire un livre ennuyeux
  17. Développer des routines d'endormissement
  18. Éviter tout sommeil durant la journée : grasses matinées, siestes

Figure 16 : Règles d'une bonne hygiène de sommeil(319)

Enfin une thérapie interpersonnelle sera réalisée en fonction du domaine interpersonnel défaillant désigné par le patient : deuil, transition de rôle, conflits interpersonnels ou isolement.

#### *c) La phase de terminaison*

Cette dernière phase sert à faire le point sur les acquis du patient, elle permet également de reprendre l'histoire de la maladie finalisée du patient afin de la compléter si nécessaire.

Elle servira également à informer le patient sur les prodromes ou signes précoces de rechutes et sur les différentes stratégies à adopter en cas de présence de ces signes.

C'est également à ce moment que sera discuté l'indication d'une phase de maintenance.

En cas d'échec de la thérapie, le patient ne doit pas se voir en tant que responsable de cet échec. Il faut également discuter avec le patient des différentes options envisageables afin de l'aider en cas d'échec de la psychothérapie (autres psychothérapies par exemple).

#### 4. Les indications de l'IPSRT

Initialement développée pour la prise en charge du trouble bipolaire type 1 chez l'adulte (317), l'IPSRT s'est également avérée être efficace chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 2 (318,337). Elle permet de réduire la durée des épisodes dépressifs (338,339), de réduire les rechutes et les récurrences (317,340), de mieux stabiliser les rythmes sociaux des patients (341) et enfin d'améliorer le fonctionnement social et professionnel. (342)

Par la suite l'IPSRT a été remaniée afin de pouvoir l'appliquer chez des adolescents souffrant de trouble bipolaire (343,344). Chez les jeunes patients atteints de trouble bipolaire, l'IPSRT permet de réduire la symptomatologie dépressive ou maniaque mais aussi d'améliorer le fonctionnement global (345). Ces études ont également démontré que l'IPSRT est un traitement dont l'acceptabilité est reconnue par les patients. De ce fait, il a été proposé de développer une forme d'IPSRT préventive pour de jeunes personnes non symptomatiques mais à haut risque de déclencher un trouble bipolaire. (346)

De nombreuses psychothérapies ayant démontré leur intérêt en groupe, c'est sans surprise qu'une version de l'IPSRT en groupe a été développée. (347,348) Elle a depuis démontré son efficacité dans la diminution des symptômes dépressifs et des récurrences. (349–351)

En 2005, Haynes et al. ont modifié l'hypothèse des rythmes sociaux en incorporant une nouvelle composante : l'exposition lumineuse. (352) Ce concept a ensuite été repris pour mettre en place une version modifiée de l'IPSRT en incluant des paramètres photo-thérapeutiques (modulation de la lumière ambiante). Cette

approche semble intéressante au regard de l'importance des signaux photiques dans la régulation de l'horloge chronobiologique. (353)

## IV. Mise en place d'une TIPARS en groupe par visioconférence

### A. Introduction

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente et chronique caractérisée par l'alternance de phases symptomatiques et de phases intercritiques. C'est une pathologie aux conséquences potentiellement graves sur la santé physique, psychique et sur la qualité de vie. (16,29) Les perturbations des rythmes chronobiologiques, les dysfonctionnements interpersonnels et les événements de vie stressants impactent le cours évolutif du trouble bipolaire.

Malgré les thérapeutiques actuelles le risque de récurrence reste élevé et la rémission symptomatique totale n'est pas toujours obtenue, ce qui explique pourquoi les patients souffrant de troubles bipolaires passeront près de la moitié de leur vie avec des manifestations symptomatiques. (22,23)

Les patients bipolaires présentent plus souvent une altération du fonctionnement social, professionnel et de leur vie sentimentale, reflet ou conséquence de dysfonctionnements interpersonnels. (26) Les événements de vie stressants semblent associés à une augmentation du risque de développer un trouble bipolaire ou un épisode thymique. (11)

De plus, des perturbations des rythmes biologiques sont retrouvées chez ces patients, y compris en phase euthymique. (354) De récentes études(182,184) retrouvent un lien entre les comorbidités cardiovasculaires rencontrées dans le trouble bipolaire et les troubles du sommeil.

C'est dans ce cadre que la TIPARS en individuel a été développée par l'équipe de Frank. Cette thérapie permet d'obtenir une diminution de la durée des épisodes, une diminution des rechutes et des récurrences, une stabilisation des rythmes sociaux mais aussi une amélioration du fonctionnement social et professionnel. (317,318,338,340–342)

Cependant, peu de thérapeutes sont formés à la TIPARS et cette thérapie reste peu répandue. La pratique de groupe s'avère plus efficace que la pratique individuelle dans certaines psychothérapies. (224). Face à ce constat une version de TIPARS en groupe a été développée par l'équipe de Frank et Schwartz. Réalisée dans un format de groupe la TIPARS permet d'obtenir une diminution des symptômes dépressifs et du risque de récurrence.(349–351)

## B. Matériel et méthode

### 1. Objectifs

La mise en place de cette version allégée de TIPARS en groupe a pour objectifs d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une telle prise en charge psychothérapeutique mais aussi d'en apprécier l'efficacité sur le plan thymique, sur l'adhésion au traitement, sur le sommeil, sur les connaissances de la maladie et son impact sur la qualité de vie.

Afin de pouvoir évaluer ces différents paramètres, certains tests ont été réalisés. L'évaluation de l'humeur s'est faite via les questionnaires MADRS et YMRS, l'évaluation de l'adhésion au traitement s'est faite grâce au questionnaire MARS et la qualité de vie a été évaluée à travers le questionnaire SF-36. Pour mesurer la qualité du sommeil, les patients ont également remplis l'échelle PSQI. Enfin un questionnaire de satisfaction a été rempli par les patients afin de juger de la faisabilité de ce type de thérapie.

### 2. Critères d'éligibilité

#### a) Déroulement de l'étude

Les patients ont été présélectionnés par leur psychiatre référent dans les trois mois ayant précédé la séance de pré-évaluation.

L'étude s'est déroulée entre le 25 février et le 16 juin 2020. La 1<sup>ère</sup> séance de pré-évaluation a eu lieu le 25 février tandis que la séance d'évaluation post-thérapie a été réalisée le 16 juin 2020. La TIPARS en groupe a eu lieu à la fréquence d'une séance par semaine pendant 12 semaines. Chaque séance a duré entre 60 et 90 minutes.

Les questionnaires MADRS et YMRS ont été pratiqués avant la TIPARS, durant toute la durée du groupe et à 1 mois après la fin de la psychothérapie. Le questionnaire MARS réalisé lors de la séance précédant la TIPARS puis à 1 mois après la fin du groupe. Le questionnaire SF-36 a été évalué 1 mois avant et 1 mois après la TIPARS. L'échelle PSQI a été remplie 1 mois avant et 1 mois après le groupe. Finalement, un questionnaire de satisfaction a été rempli par les patients lors de la séance de post-évaluation.

Le tableau suivant résume les différentes échelles réalisées aux différents moments de la thérapie.

Echelles d'évaluation	Séance pré-évaluation	Durant la thérapie	Séance post-évaluation
MADRS/YMRS	OUI	OUI	OUI
MARS	OUI	NON	OUI
SF-36	OUI	NON	OUI
PSQI	OUI	NON	OUI

Tableau 1 : Temps d'évaluation des différentes échelles

#### *b) Critères d'inclusion*

La TIPARS étant une thérapie destinée aux patients souffrant de trouble bipolaire, y compris ceux souffrant de comorbidités. Les critères d'inclusion sélectionnés ont de ce fait pour objectif d'être au plus proche de la population généralement touchée par ce trouble. Ainsi, les éventuelles comorbidités (psychiatriques, addictologiques ou somatiques), la présence de cycles rapides ou de caractéristiques mixtes n'ont pas été retenues dans les critères d'exclusion.

Les critères d'inclusion retenus pour ce groupe sont les suivants :

- Diagnostic de trouble bipolaire type 1 ou type 2 en suivant les critères diagnostics du DSM-V
- Population âgée entre 18 et 75 ans au moment de la thérapie
- Savoir lire et être capable de remplir les questionnaires utilisés
- Possibilité de pouvoir suivre une prise en charge hebdomadaire durant 12 séances

#### *c) Critères de non-inclusion*

Les critères de non-inclusion retenus sont :

- Autres diagnostics de trouble bipolaire, notamment ceux inclus dans le spectre bipolaire, et diagnostic de trouble schizo-affectif.

### 3. Critères de jugement

Cette étude visant à évaluer l'acceptabilité et la faisabilité d'une version allégée d'un groupe de TIPARS, différentes échelles ainsi qu'un questionnaire de satisfaction ont été réalisés.

#### *a) Critère de jugement principal*

Le critère de jugement principal est la faisabilité et l'acceptabilité d'une TIPARS en groupe.

Afin d'évaluer ces deux paramètres, les critères retenus sont tirés en partie d'une étude de faisabilité et d'acceptabilité destinée aux études pilotes et aux études de faisabilité.(355)

La faisabilité prend en considération les critères suivants :

- Recrutement des participants
- Fréquence des séances
- Durée des séances
- Nombre de séances
- Nombre de participants dans le groupe
- Les points positifs et négatifs relevés

L'acceptabilité est définie selon les critères suivants :

- Nombre de participants ayant terminé l'étude
- Nombre de séances complétées
- La présence d'effets indésirables
- Les retours des patients en termes d'acceptabilité : recommandation pour un sujet atteint de la maladie ou pour un sujet à risque
- Les effets indésirables liés à la psychothérapie

Les effets indésirables causés par la psychothérapie peuvent être de différents domaines.(356) Ils sont classés en fonction du succès ou de l'échec de la psychothérapie. En cas de réussite de la psychothérapie, celle-ci peut engendrer une recrudescence symptomatique, une stigmatisation mais aussi une dépendance ou une idéalisation de la relation thérapeutique. A l'inverse, l'échec de la psychothérapie peut être lié à des comportements non éthiques lors de la thérapie ou à une thérapie mal réalisée (manque d'expérience du thérapeute, mauvaise indication).

#### *b) Critères de jugement secondaire*

Les autres critères de jugement qui ont été sélectionnés sont :

- L'évaluation de la qualité de vie, mesurée par l'échelle SF-36. (357)
- L'évaluation de l'état thymique, évalué par les questionnaires MADRS (358) et YMRS. (359)
- L'adhésion au traitement, mesurée par la MARS (Medication Adherence Rating Scale, version française). (360)
- Le sommeil a été évalué grâce à l'échelle PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, version française). (361)

#### 4. Adaptation

Initialement la thérapie devait se dérouler en face à face mais en raison de la crise sanitaire liée au coronavirus Covid-19, une adaptation de protocole s'est avérée nécessaire. Il a donc été décidé de délivrer cette psychothérapie sous un format de visioconférence.

A l'heure actuelle, la médecine se tourne de plus en plus vers les technologies informatiques (visioconférences, applications sur smartphones, téléconsultations, etc...) et la nécessité de mettre en place ces outils s'est retrouvée accélérée par le contexte sanitaire actuel.

Dans ce contexte, il nous est apparu nécessaire de proposer un nouveau protocole, de définir de nouveaux critères d'inclusion répondant à ce format de thérapie mais également de modifier l'objectif principal de l'étude.

Le nouveau critère d'inclusion était d'avoir un outil et une connexion internet permettant de supporter des visioconférences.



Le nouvel objectif principal sélectionné est l'acceptabilité et la faisabilité de ce même protocole en visioconférence.

#### 5. Protocole de la TIPARS en groupe en visioconférence

Une version allégée de la TIPARS réalisée par visioconférence et en groupe a été mise en place. Celle-ci se déroule sur 12 séances hebdomadaires d'une heure et demie. Dans les conditions optimales, elle devrait être réalisée par deux thérapeutes et pour un groupe comprenant entre 6 et 8 patients. En accord avec les patients, les thérapeutes de la TIPARS ne sont pas intervenus dans la stratégie thérapeutique médicamenteuse des patients inclus.

Elle comprend les mêmes modules que la TIPARS mais abordés de façon plus succincte :

- Psychoéducation
- Thérapie des rythmes sociaux
- TIP
- Histoire de la maladie

Avant de commencer la TIPARS, une séance de pré-évaluation a été réalisée en individuel avec les patients afin de recueillir leur consentement éclairé, de s'assurer du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion mais aussi pour leur donner des informations sur l'étude réalisée.

Les séances 1 et 2 sont destinées à introduire le concept de la TIPARS et à effectuer la psychoéducation des troubles bipolaires. La séance 3 permet de présenter les objectifs de la TIPARS et de présenter l'échelle des rythmes sociaux et d'en apprécier les premiers résultats. La psychoéducation sur le sommeil, incluant une partie théorique et certains conseils visant à améliorer le sommeil, est réalisée durant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> séances. L'histoire de la maladie ainsi que la réalisation d'une frise chronologique individuelle de chaque patient sont réalisées lors des séances 6 et 7. Entre la 8<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> séance sont abordées les différentes thématiques de la thérapie interpersonnelle. Afin de conclure, la 12<sup>ème</sup> séance permet de faire un point sur les acquisitions des patients.

Un mois après la fin de la thérapie, une séance individuelle a été réalisée avec chaque patient afin de pouvoir remplir les échelles d'évaluation.

### a) Séance 1 : introduction à la TIPARS

Cette séance sert à rappeler le cadre de la TIPARS, présenter les différents membres (intervenants et patients) et commencer la psychoéducation du trouble bipolaire.

Certains patients peuvent appréhender les présentations, c'est pourquoi il est conseillé que les intervenants se présentent en premier. Les patients sont ensuite invités à faire de même et à partager, de façon succincte, leur vécu du trouble bipolaire. Dès cette étape, le thérapeute peut prendre note des connaissances des patients sur le trouble bipolaire (événements de vie, symptômes, différentes phases thymiques, etc...).

Le thérapeute rappelle ensuite le cadre de la TIPARS : 12 séances hebdomadaires d'une heure (maximum une heure et demie), 2 absences justifiées autorisées, ne pas couper les autres lorsqu'ils s'expriment, ne pas émettre de jugements. Une chronologie des différentes sessions de la thérapie peut être donnée aux patients.

Un « document descriptif de la TIPARS » contenant des informations sur l'histoire de la TIPARS, les objectifs, les études scientifiques ayant démontré l'efficacité de la thérapie est ensuite distribué aux patients. Il est expliqué au patient qu'un des objectifs principaux de la thérapie sera de créer un lien socratique entre variations de l'humeur, événements de vie et rythmes biologiques/sociaux. Afin d'en expliquer le principe, le thérapeute invite les patients à partager un épisode thymique qu'ils ont eu et à essayer de le relier à un domaine interpersonnel défaillant et à des modifications des rythmes sociaux ou biologiques. Cette étape va permettre aux patients d'être plus à l'aise, de partager leurs ressentis, de discuter de similitudes ou de différences qu'ils ont pu avoir au décours d'un épisode.

Le thérapeute introduit ensuite les liens entre trouble bipolaire et rythmes biologiques et sociaux. Il peut prendre l'exemple du sommeil, qui est un rythme biologique perturbé dans le trouble bipolaire et que chaque patient a probablement déjà expérimenté. Une fois de plus les patients sont encouragés à partager leur vécu personnel concernant le sommeil mais également d'autres rythmes tels que les repas, les contacts sociaux. Le thérapeute explique ensuite succinctement la théorie des *Zeistsörers* et des *Zeitgebers* et présente quelques éléments de physiologie adaptés à la compréhension des patients afin d'alimenter ses propos.

Il expose ensuite les objectifs de la TIPARS, tout en insistant sur la nécessité d'obtenir des routines de vie hyper régulières. Le thérapeute compare finalement le trouble bipolaire à d'autres maladies chroniques afin que les patients comprennent la nécessité d'obtenir des rythmes réguliers.

Avant de terminer la séance, le thérapeute distribue le document intitulé « identification des routines sociales » et explique aux patients comment le remplir. Chaque patient aura pour objectif d'identifier plusieurs routines sociales qu'il a. L'objectif étant de faire ressortir d'éventuelles irrégularités afin de les prendre en charge avec la TIPARS.

### *b) Séance 2 : Psychoéducation*

La deuxième séance permet de continuer la psychoéducation sur les troubles bipolaires et d'introduire « l'échelle des rythmes sociaux », qui devra être remplie, au même titre que la MADRS et la YMRS, de façon hebdomadaire.

La séance démarre avec l'évaluation du document « identification des routines sociales » que les patients devaient réaliser en assignation de tâches. Les patients sont invités à partager les problèmes et difficultés qu'ils auraient pu rencontrer dans la compréhension ou la réalisation de l'exercice. Si certains n'ont pas réalisé l'exercice, le thérapeute doit comprendre quels ont été les freins à la réalisation du remplissage du document afin de les corriger. Il en profite pour leur rappeler que la réalisation des assignations de tâches de façon assidue est nécessaire à la réussite de la thérapie. En effet, la TIPARS est une thérapie brève dans laquelle un temps est dédié, chaque semaine, à l'évaluation des assignations de tâches.

La psychoéducation sur la symptomatologie des différentes phases thymiques peut maintenant être réalisée. Dans un premier temps, il est demandé aux patients d'identifier les différents états thymiques retrouvés dans le trouble bipolaire afin d'évaluer leurs connaissances mais aussi les expériences qu'ils ont pu avoir. De ce fait, si des patients souhaitent parler d'une décompensation qu'ils ont pu avoir ils sont invités à le faire mais ils doivent également tenter de décrire les symptômes qu'ils ont pu expérimenter. Le thérapeute reprend ensuite avec eux la description de l'euthymie, de la manie, de l'hypomanie, de la dépression et de l'épisode mixte. Pour illustrer ses propos, il distribue une copie du DSM-5 à chaque patient afin de leur faire connaître les critères diagnostiques de chaque épisode. Le document « le spectre bipolaire » est également distribué et permet aux patients de visualiser qu'il n'existe pas un seul mais plusieurs troubles bipolaires.

Le groupe reprend ensuite la YMRS et la MADRS qu'ils ont rempli en assignation de tâches. Le thérapeute leur explique comment coter et interpréter les résultats. Les patients sont ensuite encouragés à partager leur score avec le reste du groupe : cela permet au praticien d'évaluer l'état thymique de chaque patient et d'introduire la notion de sévérité d'un épisode. Maintenant que les patients sont en connaissance des différentes phases de la maladie, ils peuvent également coter leurs sévérités grâce à ces deux échelles. Il leur est demandé de remplir ces deux échelles de façon hebdomadaire, éventuellement la veille ou dans la journée de la séance.

Le thérapeute distribue ensuite « l'échelle des rythmes sociaux » aux patients et en explique le principe. Cette échelle permet d'évaluer quotidiennement les rythmes sociaux des patients mais aussi leur état thymique, ce qui permettra d'identifier d'éventuelles irrégularités de rythme ou des fluctuations de l'humeur que les patients devront tenter de relier. Pour la séance suivante, les patients doivent seulement remplir l'heure de lever et l'heure de coucher. Il est important de préciser qu'ils ne doivent pas modifier leurs rythmes ou routines avant la prochaine séance car ils seront réévalués lors de la séance 3. Ceci permet d'identifier les irrégularités qui permettront de définir les objectifs à court et à long terme. Sur « l'échelle des rythmes sociaux » figure également une échelle de cotation de l'énergie et de l'humeur que les patients doivent tenter de remplir pour la séance suivante. Il faut leur expliquer brièvement comment

coter l'humeur et les encourager à s'aider du DSM-5 ou de la MADRS et YMRS afin de s'auto-évaluer. Ainsi, le +5 correspond à l'épisode maniaque ou hypomaniaque le plus sévère qu'ils aient vécu, le -5 correspond quant à lui à l'épisode dépressif le plus sévère et le 0 correspond à l'euthymie. Les patients doivent déjà pouvoir réussir à relier variations de l'humeur, de l'énergie et fluctuations des rythmes biologiques et sociaux, ce qui constitue le prérequis nécessaire afin de comprendre l'utilité d'une stabilisation des rythmes.

### c) *Séance 3 : l'échelle des rythmes sociaux*

Durant la 3<sup>ème</sup> séance, l'évaluation des rythmes sociaux permet de définir la notion d'objectifs à court et à long terme. Le thérapeute enseigne également au groupe comment coter l'humeur.

Dans un premier temps, les scores de la MADRS et de la YMRS de la semaine passée sont partagés avec le reste du groupe. Ce moment est l'occasion pour les patients de verbaliser les émotions relatives à leur état thymique, de partager les difficultés qu'ils ont rencontrées et de tenter de les résoudre.

Le thérapeute leur rappelle que la MADRS et la YMRS sont à réaliser une fois par semaine alors que l'échelle des rythmes sociaux doit être réalisée quotidiennement. Il peut être proposé de réaliser ces échelles en début de séance mais afin de faciliter le déroulement des séances, il a été demandé aux patients de remplir leurs échelles la veille de chaque séance.

Les patients sont ensuite invités à partager leurs heures de lever et de coucher. Ils doivent ensuite chercher à identifier d'éventuelles irrégularités dans ces horaires. Il n'est pas rare que les patients présentent des variations de ces horaires le week-end ou lors de vacances : ils ont tendance à se coucher plus tard et à se lever plus tard, cependant ces modifications de rythme sont souvent à l'origine de troubles du sommeil les premiers jours de la semaine suivante. Il faut alors leur rappeler que dans le trouble bipolaire il est essentiel d'avoir des rythmes « hyper-normés » afin de prévenir le plus possible le risque de récurrence d'épisode thymique. Ceci permet d'introduire la notion d'objectif à réaliser à court terme mais aussi à long terme : en atteignant les objectifs à court terme (par exemple amélioration du sommeil) les patients devraient pouvoir réguler leur humeur et ainsi réaliser dans un second temps leur objectif à long terme (par exemple obtention d'un travail stable). Les objectifs à réaliser à court terme devront donc être réalisés dans les semaines à venir (il est possible de se fixer la date butoir de la fin de la TIPARS) alors que ceux à long terme devront être réalisés dans les mois voire les années à venir. Les patients doivent remplir le document « objectifs de stabilisation à court et à long terme » pour la séance 5. Ils sont invités à s'aider de l'échelle de rythmes sociaux afin de se fixer des objectifs raisonnables. Le thérapeute doit insister sur le fait que les objectifs ne sont pas toujours facilement atteignables, raison pour laquelle il vaut mieux réaliser une progression lente mais continue plutôt que se fixer des objectifs trop difficiles à atteindre et d'abandonner en cours de route.

Les patients partagent ensuite leur cotation de l'humeur réalisée sur l'échelle des rythmes sociaux de la semaine précédente. Le thérapeute développe ensuite « l'échelle d'évaluation de l'humeur » qui devra être remplie par les patients pour la semaine suivante. Sur cette échelle, l'humeur peut être cotée entre +5 et -5. Le -5 correspond à l'épisode dépressif le plus sévère et les patients doivent tenter de le relier à un symptôme tel que la tentative de suicide ou les idées délirantes par exemple. Le +5 correspond à l'épisode maniaque ou hypomaniaque le plus intense, pouvant correspondre à une hospitalisation ou à des idées délirantes par exemple. Le 0 correspond à l'euthymie. Pour s'aider les patients doivent tenter de se remémorer une période durant laquelle ils ne présentaient aucun symptôme. Une fois ces 3 champs

remplis, ils doivent tenter de relier chaque chiffre à un symptôme ou à la sévérité d'un symptôme justifiant pour eux une aggravation de l'état clinique. Ainsi il sera rappelé aux patients que cette échelle est personnelle, en effet chaque patient possède une histoire de la maladie différente, certains n'ayant jamais vécu d'épisode maniaque, d'autres n'ayant jamais eu d'idées suicidaires. De ce fait, un patient pourra coter +1 pour une plus grande envie de parler et se sociabiliser alors qu'un autre patient pourrait le coter +2. Il faut rassurer les patients en les informant sur le fait qu'il n'existe pas de bonne ou de mauvaise réponse et que l'objectif de cet exercice n'est pas de les juger mais de leur permettre une meilleure introspection et compréhension de leur état thymique. Il leur est demandé de remplir ce document en assignation de tâches pour la séance suivante.

#### d) Séance 4 : le sommeil

La 4<sup>ème</sup> séance sert à réaliser une courte psychoéducation du sommeil et à leur transmettre des stratégies de prévention et de prise en charge de l'insomnie.

Le début de la 4<sup>ème</sup> séance est marqué par l'évaluation des échelles YMRS et MADRS mais aussi de la version simplifiée de l'échelle des rythmes sociaux (incluant la cotation de l'humeur et les horaires de lever et de coucher). Certains patients peuvent avoir des résultats discordants entre YMRS/MADRS et l'évaluation de l'humeur sur l'échelle des rythmes sociaux. Il faut alors leur préciser que les premières échelles sont à réaliser sur un jour précis de la semaine alors que l'échelle des rythmes sociaux permet de renseigner sur les variations de l'humeur au quotidien. Le thérapeute doit également s'aider de l'échelle des rythmes sociaux individuelle de chaque patient afin qu'ils commencent à faire le lien entre humeur et rythmes sociaux. Il prend également le temps de revoir le document « apprendre à coter son humeur » afin de s'assurer que tous les patients aient réussi à identifier les symptômes justifiant pour eux une intensité plus sévère de l'épisode thymique. Une fois l'ensemble de ces éléments acquis par les patients, le thérapeute leur indique qu'ils devront remplir l'intégralité de l'ERS pour les séances suivantes.

La psychoéducation du sommeil est une version adaptée de la Brief Behavioral Treatment for Insomnia, adaptée par l'équipe de Frank et Schwartz. Les documents relatifs au sommeil qui sont transmis aux patients sont tirés de ces travaux.

Le document « le sommeil et quelques astuces pour l'améliorer » est ensuite délivré aux patients. Il identifie 4 axes essentiels visant à améliorer le sommeil et à prévenir les insomnies :

- Diminuer le temps passé au lit
- Utiliser le lit seulement pour dormir et ne s'y rendre que lorsqu'on est somnolent
- Mettre en place des routines d'endormissement
- Heure du lever identique tous les jours (y compris le week-end)

Dans un premier temps, le thérapeute explique pour quelles raisons il est nécessaire de diminuer le temps passé au lit. Afin d'avoir un sommeil de qualité, il faut avant tout réussir à synchroniser la pression de sommeil et le cycle de veille/sommeil. Conditionner le cerveau à ce que le lit soit seulement un lieu dédié au sommeil permettra de mettre en place un stimulus conditionné du sommeil. Ainsi, lorsqu'un patient se mettra dans son lit, le cerveau enverra un signal visant à induire le sommeil. Cela permettra d'améliorer l'efficacité du sommeil qui est le rapport entre le nombre d'heures de sommeil et le nombre d'heures passées dans le lit. Les patients auront pour objectif d'avoir une efficacité de sommeil d'au moins 85%. Il est important que les patients ne se fixent pas d'objectifs démesurés afin de pouvoir les accomplir sans trop de difficultés. Ainsi, il leur est proposé de modifier l'heure de coucher ou de lever de seulement 15 à 30 minutes par semaine. Si cet objectif s'avère toutefois trop compliqué à réaliser, il est tout à fait possible de ne modifier ces horaires ne serait-ce que de 5 minutes par semaine afin de favoriser un renforcement positif. Il faut préciser aux patients que les siestes et grasses matinées diminuent la pression de sommeil et qu'elles peuvent de ce fait entraîner des insomnies le soir.



Il semble donc logique que le lit doive être réservé seulement au sommeil. Afin de permettre cela, il faut informer les patients qu'ils ne doivent aller au lit que lorsqu'ils sont somnolents. Ils sont invités à partager quels peuvent être les signes de somnolence (fatigue, bâillement, etc...). Ensuite, il leur est expliqué que l'insomnie est à l'origine d'une agitation psychique (anxiété d'anticipation, ruminations, frustration) favorisant à son tour l'insomnie. Afin de rompre ce cercle vicieux, il est conseillé de ne pas rester plus de 30 minutes dans le lit en cas d'insomnie et d'entamer une activité relaxante. Ils sont conviés à remplir le document relatif aux conseils sur le sommeil. Pour cela, il faut favoriser les activités calmes et reposantes réalisées dans un environnement lui aussi relaxant. Il faut éviter les lumières brusques qui pourraient perturber la sécrétion de mélatonine mais aussi les écrans, la musique écoutée trop forte. Par ce biais ils participeront également à l'amélioration de leur efficacité de sommeil. Il faut cependant préciser qu'en cas de phase maniaque ou hypomaniaque, il est conseillé de rester au lit afin de ne pas s'aventurer dans des activités potentiellement dommageables du fait leur état clinique.

Le thérapeute explique ensuite comment développer des routines d'endormissement. Celles-ci ont pour objectif de conditionner le sommeil. En répétant ce processus quotidiennement, le simple fait de l'accomplir engendrera un besoin de sommeil. Il faut également proscrire la consommation d'excitants ou de toxiques avant le sommeil. Les patients doivent également limiter leur consommation de liquides afin de ne pas se réveiller la nuit pour uriner. Il est aussi important de ne pas aller au lit en ayant faim ou après un trop gros repas. Les activités physiques pratiquées sur la journée permettront d'améliorer le sommeil mais celles-ci ne doivent pas être réalisées dans les heures précédant le sommeil afin d'éviter toute agitation psychomotrice. De bonnes conditions de sommeil sont corrélées à une meilleure efficacité du sommeil. Ainsi, il faut veiller à ce que la chambre soit à la bonne température et qu'il n'y ait pas trop de stimulations lumineuses ou sonores. Les patients expérimentent généralement des difficultés à s'endormir du fait de ruminations anxieuses, afin d'y faire face il leur est proposé de s'octroyer un temps dédié aux soucis d'une trentaine de minutes, tout en veillant à le réaliser au moins 1 heure avant le coucher. Cette notion permet d'introduire les conflits interpersonnels. En effet, ceux-ci sont sources de ruminations et de tensions psychiques et doivent de ce fait être évitées, dans la mesure du possible, le soir. Il est également recommandé de ne pas regarder d'écran dans les 2 heures précédant le coucher, la lumière bleue pouvant entraîner un retard de phase. Certaines activités comme le yoga, la relaxation ou encore la méditation sont envisageables afin d'apaiser les patients. Avec l'ensemble de ces éléments, les patients doivent être en mesure de mettre en place une routine d'endormissement leur permettant de faire une activité agréable et non stimulante afin d'induire un stimulus de sommeil.

Enfin, le thérapeute met l'accent sur la nécessité de se lever tous les jours à une heure identique, y compris le week-end. Le groupe est ensuite invité à partager ses techniques lui permettant de se lever sans trop de difficultés. Le document « stratégies pour sortir du lit » peut alors être distribué. Il présente certaines stratégies permettant aux malades de se lever sans trop de difficultés. Il est possible de combiner ces différentes stratégies si les patients ne parviennent toujours pas à se lever.

Pour finir, le thérapeute rappelle aux patients qu'ils doivent remplir le document relatif aux objectifs à court et à long terme pour la séance 5.

### e) *Séance 5 : le sommeil*

Durant la 5<sup>ème</sup> séance des stratégies d'amélioration du sommeil seront enseignées aux patients. C'est également durant cette séance que seront revus les objectifs à court et long termes précédemment sélectionnés par les patients.

Le thérapeute démarre la séance avec l'évaluation des 3 échelles. Les patients sont déjà familiers avec la MADRS et la YMRS mais c'est la 1<sup>ère</sup> fois qu'ils remplissent l'ERS en intégralité, raison pour laquelle le praticien devra vérifier que chaque patient l'a rempli correctement. Ils doivent maintenant pouvoir percevoir les irrégularités possibles de 5 routines sociales : heure du lever, heure du 1<sup>er</sup> contact, heure de la 1<sup>ère</sup> activité, heure du dîner et heure du coucher. Le thérapeute doit alors s'attacher à savoir si ces irrégularités sont dues à une symptomatologie thymique ou aux habitudes de vie du patient. Le groupe peut échanger sur les éventuelles irrégularités vécues par plusieurs patients. Les patients ayant déjà des rythmes réguliers peuvent partager leur expérience afin d'aider les autres membres du groupe.

La nécessité d'avoir une hygiène de sommeil irréprochable est alors rappelée aux patients. Une fois de plus il faut insister sur le fait que les sujets bipolaires doivent avoir des routines « hyper-normées » afin de prévenir le plus possible toute décompensation thymique. Le thérapeute peut ensuite expliquer aux patients les liens entre trouble du sommeil et comorbidités somatiques dans le trouble bipolaire (syndrome métabolique notamment). Le document « ami ou ennemi du sommeil ? » est ensuite distribué au groupe. Sur celui-ci figurent différentes propositions que les patients doivent ranger dans les catégories suivantes : ami / ennemi / les deux / aucun. Ils sont également encouragés à proposer leurs idées, la liste du document n'étant pas exhaustive. Afin que les participants profitent au maximum de cet exercice, il faut les rassurer sur le fait qu'il n'existe pas de bonne ou de mauvaise réponse, en effet les patients ne seront pas affectés de la même manière par les différents facteurs. Cependant, afin de s'assurer que l'exercice a bien été compris par le groupe, les membres sont invités à argumenter leur choix.

Le thérapeute distribue ensuite le document « recommandations pour un meilleur sommeil » et il en lit ensuite aux patients. Le thérapeute doit chercher si certains d'entre eux présentent des biais cognitifs (par exemple regarder la télévision, boire de l'alcool, etc...faciliterait le sommeil) et doit veiller à les corriger.

L'ensemble de ces éléments doit permettre au patient de choisir certaines stratégies pour améliorer son sommeil.

Pour finir, le groupe reprend ensemble le document « objectif à court et à long terme ». Le thérapeute doit veiller à ce que ces objectifs soient atteignables afin que les patients ne se découragent pas. Dans la continuité, les patients doivent se fixer des objectifs d'heure de lever et d'heure du coucher sur l'échelle des rythmes sociaux. Le thérapeute finira en expliquant que ces objectifs ne doivent pas impérativement être remplis pour la prochaine séance mais qu'en raison de la durée limitée de la TIPARS ils doivent s'engager au maximum dans la réalisation de ces objectifs afin d'obtenir un effet thérapeutique.

#### f) Séance 6 : histoire de la maladie 1

La séance 6 est la première des deux séances consacrées à l'histoire de la maladie des patients. La réalisation de cette histoire de la maladie permettra de visualiser de façon claire le lien entre les épisodes thymiques, les modifications des rythmes sociaux et les dysfonctionnements interpersonnels.

La séance démarre avec l'évaluation de la MADRS, de la YMRS et de l'échelle des rythmes sociaux. Le thérapeute veillera à savoir si les patients sont parvenus à atteindre leurs objectifs d'heure du lever et d'heure du coucher. Si certains ont rencontré des difficultés, ils peuvent se faire aider par les autres patients qui sont alors invités à partager leur expérience.

Le document « ami ou ennemi du sommeil ? » est ensuite repris avec les patients. Le thérapeute s'en sert alors pour s'assurer que les patients ne présentent pas trop d'ennemis du sommeil (consommation d'excitants, écrans juste avant d'aller se coucher, etc...) qui pourraient les empêcher d'atteindre leurs objectifs. Les patients sont encouragés à continuer leurs efforts car ne serait-ce qu'une faible progression constitue une avancée en soit. Une fois de plus le thérapeute doit veiller à ce que les objectifs des patients soient atteignables, quitte à revoir à la baisse certains objectifs afin de ne pas décourager les patients. Les patients sont tous invités à partager les stratégies qu'ils ont mis en place pour atteindre ces objectifs afin d'aider ceux qui rencontrent le plus de difficultés.

Le groupe reprend ensuite le document « identification des routines sociales » afin que les patients comprennent comment la régularisation de leurs rythmes sociaux sera à l'origine d'une stabilisation de l'humeur. Il faut préciser aux patients que toute aide proposée par l'entourage est la bienvenue. En effet, il est tout à fait possible de demander à son conjoint de l'aide pour se lever ensemble ou de demander à un proche de téléphoner le matin afin d'avoir un premier contact social. La 1<sup>ère</sup> évaluation des relations entre domaine interpersonnel et modification des rythmes mais aussi de l'humeur permet de rappeler au groupe qu'il existe une relation bidirectionnelle entre chacun de ces 3 éléments. Le thérapeute explique ainsi qu'un domaine interpersonnel défaillant engendra potentiellement une modification des rythmes, elle-même à l'origine d'une décompensation thymique. A l'inverse, les épisodes thymiques engendrent des modifications des rythmes mais aussi des relations interpersonnelles. Il est possible d'utiliser l'exemple de la promotion au travail qui conduirait à travailler plus d'heures (donc à une modification des rythmes) et à une majoration du stress ressenti, l'ensemble de ces éléments pouvant entraîner un épisode thymique. D'un autre côté, un épisode dépressif caractérisé peut être à l'origine de troubles du sommeil et d'une irritabilité pouvant entraîner des conflits interpersonnels.

En réalisant une courbe permettant de retracer les différentes phases thymiques du patient, depuis le diagnostic positif et parfois même antérieurement, il est possible de visualiser de façon simple l'histoire thymique de l'individu mais également de lier ces décompensations ou phases inter-critiques avec les événements de vie. Ce modèle permet également de rajouter les comorbidités psychiatriques et somatiques du patient, les hospitalisations et passages aux urgences, les différentes prises en charge déjà entreprises ainsi que leur efficacité.

Avant d'expliquer comment réaliser l'histoire de la maladie, il est demandé aux patients de définir les différentes phases thymiques rencontrées dans le trouble bipolaire et d'en énumérer les symptômes. Il faut veiller à ce que les patients comprennent bien qu'un épisode thymique est limité dans le temps, généralement entre quelques semaines et quelques mois, et que cela devra être visible sur leur histoire de la maladie en inscrivant les dates de début et de fin (au moment où la courbe sort ou rentre dans l'intervalle d'euthymie).

Le thérapeute distribue ensuite les documents « exemple d'histoire de la maladie » et « brouillon d'histoire de la maladie » ainsi qu'une version vierge de « l'histoire de la maladie ». Les patients devront tenter de réaliser leur histoire de la maladie pour la séance suivante. Ils doivent pour cela réfléchir aux différentes décompensations qu'ils ont pu avoir puis tenter de relier celles-ci à des événements de vie. Il faut préciser au groupe qu'il n'est pas demandé d'avoir entièrement finalisé son histoire de la maladie pour la semaine suivante et que l'objectif n'est pas d'obtenir une histoire parfaite mais plutôt de relier événements de vie et histoire thymique.

### *g) Séance 7 : histoire de la maladie 2*

La séance 7 s'inscrit dans la continuité de la 6<sup>ème</sup> séance et permet de finaliser l'histoire de la maladie.

Les patients doivent maintenant remplir correctement les différentes échelles et commencent à faire le lien entre dysfonctionnement interpersonnel et fluctuation thymique. Le thérapeute veille à ce que tous les patients aient réussi ou qu'ils sont en train d'accomplir leur objectif d'heure de réveil et d'heure de coucher. Si certains patients ont encore trop de difficultés à les atteindre, il leur propose de focaliser sur un seul objectif à la fois.

Il est ensuite demandé à un patient qui a bien avancé son histoire de la maladie de la partager et d'expliquer au groupe comment il a fait mais aussi les différentes stratégies qu'il a mises en place afin de pallier les problématiques rencontrées. L'objectif de la séance est de finaliser les différentes histoires de la maladie de chaque patient, en essayant de promouvoir la coopération entre les membres du groupe.

L'obtention de la frise chronologique de l'histoire de la maladie permet d'obtenir la polarité de l'épisode inaugural, la polarité dominante et de visualiser un potentiel trouble bipolaire à cycle rapide. Le thérapeute explique donc au groupe comment réaliser sa propre frise chronologique. Il leur est recommandé de remonter progressivement dans le temps afin de réaliser la courbe thymique (avec les différents épisodes) de nos jours jusqu'au diagnostic ou parfois antérieurement en cas de retard au diagnostic. Les épisodes maniaques ou hypomaniaques sont représentés par une courbe au-dessus de la zone euthymie tandis que les épisodes dépressifs se situent en dessous de cette zone. Lorsque la frise sort de l'intervalle d'euthymie, cela signe le début de l'épisode que le patient doit noter, lorsqu'elle revient dans la zone d'euthymie le patient doit y noter la date de fin de l'épisode. Le patient doit ensuite mettre sur la frise les dysfonctionnements interpersonnels qu'il a pu rencontrer avant ou pendant les décompensations thymiques (par exemple deuil, conflit du père, etc...). Il indique ensuite les hospitalisations par un « H » et les passages aux urgences par un « U ». Il faut également tenter de renseigner les différentes comorbidités psychiatriques ou somatiques du patient, en leur précisant qu'il existe une forte prévalence de troubles anxieux et des comorbidités addictives dans le trouble bipolaire. Il est possible que le patient relie également ces comorbidités avec une modification des rythmes sociaux et de son humeur. Rappelons que la consommation chronique d'alcool modifie les taux de sécrétion de mélatonine et que ceux-ci mettent plusieurs semaines avant de se rétablir. Pour finir, le patient est invité à inscrire les différentes prises en charge, médicamenteuses ou non, qu'il a déjà entrepris et à évaluer leur efficacité.

Lorsque l'histoire de la maladie de chaque patient est obtenue, le thérapeute encourage les patients à verbaliser les émotions liées au diagnostic de trouble bipolaire.

Il faut également apporter de la réassurance aux personnes qui ont une longue histoire de la maladie ou qui présentent des troubles cognitifs, en leur rappelant que l'objectif n'est pas l'obtention d'une frise chronologique parfaite. Il faut également

s'assurer que les patients qui souffrent d'une longue phase dépressive n'associent pas certains symptômes subsyndromiques à l'euthymie.

Cette notion permet de continuer la séance en distribuant le document « souvenir d'une période heureuse ». Terminer la séance sur une période d'euthymie permet de réduire une possible anxiété liée à l'introspection du passé et de la maladie mais aussi de rappeler l'importance des phases intercritiques ou euthymiques et de l'importance d'obtenir une stabilisation de l'humeur. Les patients devront remplir le document pour la séance suivante en assignation de tâches, l'objectif étant qu'ils se remémorent leurs relations interpersonnelles et leurs rythmes lorsqu'ils étaient asymptomatiques. Ceci souligne encore plus la nécessité d'obtenir des rythmes réguliers afin de stabiliser l'humeur.



#### *h) Séance 8 : la transition de rôle*

Cette séance correspond au début du module de thérapie interpersonnelle, y seront abordés les principes généraux de la thérapie interpersonnelle ainsi que la transition de rôle.

La séance démarre avec l'évaluation des différentes échelles (ERS, MADRS et YMRS).

Le groupe reprend ensuite le document relatif aux souvenirs d'une période heureuse. Les patients sont ensuite amenés à partager avec le reste du groupe une période de leur vie où ils étaient asymptomatiques et ne présentaient pas de dysfonctionnement interpersonnel. Il peut être compliqué pour les patients ayant une longue durée d'évolution de leur trouble ou souffrant d'un trouble bipolaire avec cycles rapides de se souvenir d'une telle période. Les patients doivent encore une fois tenter de relier leurs événements de vie, leur humeur et leurs rythmes. Ils doivent normalement à ce stade de la thérapie pouvoir commencer à visualiser aisément les interactions réciproques entre ces différents domaines.

Le bilan des objectifs à court terme peut alors être réalisé. Cela permet de visualiser la progression de chaque participant et de les encourager à continuer les efforts jusqu'à présent réalisés. Les patients ayant réussi à atteindre leurs objectifs à court terme sont encouragés à partager avec les autres membres du groupe quels ont été les difficultés rencontrées ainsi que les outils qu'ils ont utilisés pour pouvoir y faire face. Si des patients n'ont pas réussi à accomplir leurs objectifs, le thérapeute doit de nouveau s'attacher à comprendre quels sont les freins à cet accomplissement. Parfois les objectifs fixés par les patients s'avèrent trop compliqués, il faut alors leur proposer des objectifs plus raisonnables.

Le thérapeute rappellera ensuite la théorie interpersonnelle aux patients, ceux-ci y étant familiarisés depuis le début de la thérapie.

Le document permettant de réaliser « l'inventaire interpersonnel » est ensuite délivré aux patients. L'objectif de la thérapie interpersonnelle est d'améliorer un domaine interpersonnel afin de réguler l'humeur. Les patients sont invités à partager un événement de vie qu'ils ont eu dans leur vie et de décrire dans quel état psychique ils étaient ainsi que l'impact qu'il a eu sur leurs rythmes.

Une fois que les patients ont identifié un événement de vie ayant entraîné un épisode thymique, le thérapeute présente le concept de transition de rôle. Il correspond au passage d'un statut social A à un statut social B. (exemple : marié → divorcé ; étudiant → professionnel ; ...).

Les problèmes rencontrés lors d'une transition de rôle sont liés à une inadaptation des stratégies de coping, c'est-à-dire à un défaut d'adaptation au nouveau statut. Ces difficultés sont rencontrées d'une part parce que les transitions de rôle sont associées à un vécu émotionnel intense mais aussi parce qu'il existe généralement une idéalisation de l'ancien statut et une dévalorisation du nouveau. Cela n'est pas toujours le cas, par exemple une promotion ou un mariage sont des cas de transition de rôle associés à des émotions positives mais pouvant cependant être associés à des ruminations et angoisses.

Il est important de préciser aux patients qu'un événement de vie à connotation positive n'entraînera pas forcément un épisode maniaque et qu'un événement de vie négatif n'entraînera pas forcément un épisode dépressif. Il est en effet impossible de préjuger quelle sera la polarité de l'épisode thymique découlant d'un événement de vie.

Les patients sont maintenant conviés à identifier un ou deux statuts sociaux qui les caractérisent actuellement ou antérieurement. Ils doivent également lier les émotions qu'ils ressentent lorsqu'ils ont acquis ou perdu un de ces statuts. Il est possible que certains patients parlent de leur statut de malade. Le thérapeute doit alors les encourager à verbaliser les aspects positifs et négatifs de l'annonce diagnostique. Il doit également rappeler qu'une séance sera dédiée à cette thématique car elle fait l'objet d'un module de la TIPARS « le deuil d'un avenir indemne ». Il faut également préciser aux patients que certaines situations de conflit à un stade avancé peuvent parfois être traitées comme des transitions de rôle.

Le thérapeute présente et explique ensuite le tableau permettant de faire le travail de transition de rôle :

Statut A (ex : étudiant)		Statut B (ex : professionnel)	
Aspects +	Aspects -	Aspects +	Aspects -

Il est essentiel que les différentes colonnes du tableau soient dans ces ordres. En effet cette disposition permet de juxtaposer les aspects négatifs de l'ancien rôle et les aspects positifs du nouveau rôle, facilitant l'acceptation du nouveau statut.

Le document « inventaire des événements de vie stressant de Holmes et Rahe » est donné aux patients et ceux-ci sont invités à calculer leur score. Il faut ensuite expliquer aux patients qu'un score inférieur à 150 est considéré comme raisonnable, un score compris entre 150 et 200 sera lui considéré comme modéré, entre 200 et 300 sera côté comme élevé et en cas de score supérieur à 300 le stress vécu sera excessif. Les patients ayant eu un score modéré ou élevé ont respectivement été 37% et 50% à être malade dans l'année suivant les événements de vie. Il faut rassurer les patients sur le caractère théorique de cette échelle et insister sur le fait que grâce à la TIPARS ils devraient être capables de diminuer le stress vécu lors de tels événements. Ils sont ensuite invités à verbaliser les émotions qu'ils ont pu avoir lors de ces événements. Les patients peuvent également s'entraider en expliquant comment ils ont réussi à gérer de telles épreuves.

Les patients devront appliquer ce tableau à une transition de rôle qu'ils ont vécu pour la prochaine séance et le relier à des modifications de l'humeur et des rythmes.

*i) Séance 9 : les conflits interpersonnels*

La séance commence avec l'évaluation de la MADRS, de la YMRS et de l'ERS.

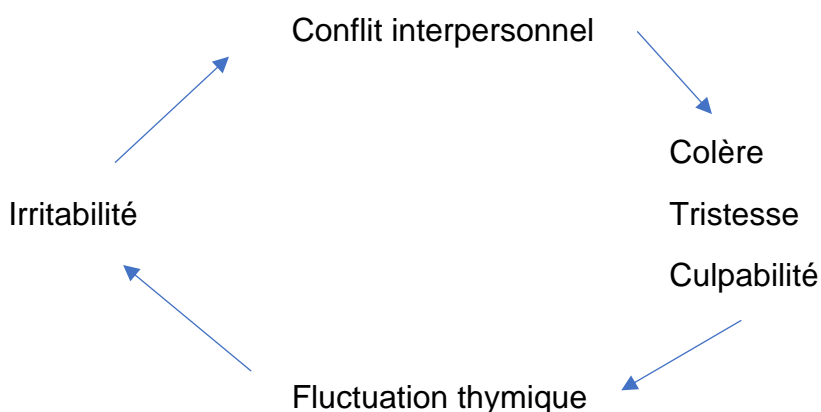
Il faut ensuite distribuer le document « cercle interpersonnel » non rempli aux patients et leur expliquer les consignes afin de pouvoir le remplir pour la séance suivante.

Le conflit interpersonnel se définit comme une relation interpersonnelle non satisfaisante, résultant d'attentes non réciproques. Il est donc normal d'avoir des attentes mutuelles différentes mais si les individus ne parviennent pas à négocier et à trouver un terrain d'entente, un conflit apparaîtra.

Les conflits interpersonnels peuvent être multiples et se rencontrer dans différentes sphères sociales. Il est possible de donner l'exemple de conflits conjugaux (éducation des enfants, belle-famille, projet d'investissement différent, etc.), avec la famille (au décours d'un héritage par exemple), avec les enfants (lors de l'adolescence surtout) ou encore dans le domaine professionnel (objectif de carrière, harcèlement...).

Il existe différents stades de conflit, chacun nécessitant une prise en charge différente. Le stade de renégociation correspond à un conflit dans lequel les deux sujets cherchent une solution commune. Lorsqu'il n'existe plus de discussions possibles entre les individus et que ceux-ci n'ont pas trouvé terrain d'entente, le conflit est au stade d'impasse. Enfin, lorsque le conflit persiste et que les sujets ne communiquent plus et que la relation prend fin, le stade de dissolution est atteint. Les patients sont encouragés à partager un conflit qu'ils ont vécu et doivent tenter de les relier à un épisode thymique et à des modifications des rythmes sociaux. Ainsi, il est facile de comprendre que la résolution des conflits permettra de prendre en charge les variations de l'humeur et des rythmes sociaux.

Il faut ensuite leur présenter le cercle vicieux reliant les conflits interpersonnels et les variations de l'humeur.



En cas de conflit au stade de renégociation, il faut encourager le patient à verbaliser ses émotions, à adopter des techniques de communication non violentes afin que le dialogue continue. Le jeu de rôle et l'analyse décisionnelle s'avèrent particulièrement utiles pour ce stade.

Si le conflit est au stade d'impasse, les patients peuvent avoir tendance à éviter le sujet du conflit afin de ne pas l'alimenter. Ce stade est néanmoins souvent associé à une situation pesante et lourde pour le patient, marquée par un important investissement émotionnel et des ruminations. Pourtant cette situation d'évitement s'avère inefficace au long terme et ne pourra déboucher que sur une dissolution si elle n'est pas prise en charge. La reprise du dialogue peut s'accompagner d'émotions parfois douloureuses, raison pour laquelle il faut expliquer au patient que la prise en charge de ce conflit se soldera de façon forcément positive. En effet, elle permettra d'aboutir soit sur une résolution du conflit et donc à un apaisement, soit à une dissolution de la relation et de ce fait à un autre travail psychothérapeutique.

En cas de dissolution du conflit et de la relation, il faudra travailler sur la thématique de transition de rôle. Le patient est tout de même encouragé à exprimer les affects en lien avec l'arrêt de la relation.

Il convient ensuite de présenter aux patients les différentes techniques psychothérapeutiques utilisables dans les conflits interpersonnels :

#### 1) La clarification des affects :

Il est demandé au patient de verbaliser leurs émotions dans une situation conflictuelle. Pour les aider dans ce processus, les 6 émotions de base leur sont données : peur, colère, indifférence, surprise, étonnement, tristesse.

Les patients doivent tenter de relier ces émotions au script qui sera réalisé pour l'analyse de communication.

#### 2) L'analyse de communication :

L'analyse de la communication permet d'identifier les schémas de communication dysfonctionnels. Il conviendra de réaliser le script le plus exact possible d'un conflit. Pour cela, il est possible d'utiliser les questions suivantes : que faisiez-vous à ce moment ? Où étiez-vous ? Quelle heure était-il ? Comment était votre humeur ? Quels ont été les termes utilisés ? Quelles émotions avez-vous ressenties ? Les avez-vous exprimées ? Pensez-vous avoir été bien compris ? Avez-vous ressenti une hostilité via la communication non verbale ?

Ensuite il faut expliquer les points de la communication non violente : pacte de non-agression, description neutre et sans jugement des comportements et pensées de l'autre, clarification des émotions, écoute bienveillante, laisse l'autre s'exprimer, reconnaissance des points positifs de l'autre et prise en considération de ses arguments, pas d'agressivité verbale ou gestuelle, utilisation d'un ton calme. Le patient doit comprendre que le débat ne doit pas aboutir à une relation de gagnant-perdant mais à une relation de gagnant-gagnant.

Il est ensuite possible de lui expliquer la technique de communication SeBeDe pour sentiment, besoin, demande. Cette technique peut s'utiliser dans les deux sens,

soit pour permettre au patient de mieux exprimer ce que qu'il ressent, soit pour lui permettre d'identifier quelles sont les attentes de son interlocuteur.

Ainsi afin d'aider le patient à mieux s'exprimer il pourra utiliser le raisonnement suivant :

Qu'est-ce que je ressens ? → Qu'est-ce que je veux ? → Comment le demander ?

Si le patient cherche au contraire à clarifier les propos de son interlocuteur, il utilisera le schéma suivant :

Qu'est-ce qu'il me demande ? → Quels sont ses besoins ? Pourquoi demande-t-il ça ? → Qu'est-ce qu'il ressent ?

Le patient doit être informé de la nécessité d'être empathique, de savoir accepter le pardon et d'être capable d'autocritique. Pour l'aider à comprendre cela, il est important de rappeler qu'il n'y a rarement qu'un seul responsable dans un conflit « on est toujours 2 dans un conflit ».

### 3) L'analyse décisionnelle :

Elle permet de visualiser les différentes options de communication envisageables par le patient et de les organiser afin d'en faire ressortir celle qui lui semble la plus appropriée à réaliser en 1<sup>er</sup>. Pour cela, il devra rassembler dans un tableau les différents choix possibles et en noter les aspects positifs et négatifs. Il réalisera ensuite la somme entre les points positifs et négatifs.

Le patient doit alors essayer l'option ayant obtenue le meilleur score. Si le patient parvient à résoudre le conflit avec la technique envisagée, il pourra réutiliser cette technique pour de futurs conflits. Si l'option choisie s'avère inefficace, il doit envisager la 2<sup>ème</sup> option et ainsi de suite.

Afin d'illustrer cette technique, les patients pourront s'appuyer sur le tableau ci-dessous.

	<b>Points +</b>	<b>Points -</b>	<b>Score total</b>
Parler ce WE au calme	++++	-	+++
Demander à un tiers de parler à ma place	++	---	-
Parler en fin de soirée	+++	--	+
En parler par lettre	++	--	0

#### 4) Le jeu de rôle :

Les jeux de rôle sont souvent bien appréciés par les patients car ils permettent d'essayer différents styles de communication mais ils permettent aussi au patient de s'identifier à la place de leur interlocuteur afin de mieux appréhender son ressenti.

Il est possible de s'entraîner à ces jeux de rôles avec le thérapeute mais les patients sont encouragés à s'exercer avec leurs proches, voire avec la personne avec qui le conflit existe.

### *j) Séance 10 : le deuil*

La séance débute avec l'évaluation des échelles de l'humeur et l'ERS.

Les patients sont ensuite encouragés à partager un conflit interpersonnel qu'ils ont pu expérimenter durant la semaine passée ou tout autre conflit dont ils voudraient parler. Ce moment est aussi l'occasion de réaliser en pratique les techniques de résolution de conflit et de s'assurer que les patients ont réussi à remplir leur cercle interpersonnel. Les patients ont parfois tendance à regrouper leurs proches (ex : frères et sœurs, parents, amis, etc.), il faut donc veiller à reprendre avec eux le cercle en individualisant chaque proche en leur expliquant que chaque relation est différente. Afin de les aider, il est possible de leur donner le document « inventaire interpersonnel ».

Une fois cette étape réalisée il est possible de se focaliser sur le deuil. Ce dernier, en thérapie interpersonnelle, se définit comme un deuil réel d'un être cher et non comme le deuil d'une situation qui correspondrait à une transition de rôle. Il peut cependant être récent ou lointain (date d'anniversaire de deuil, deuil retardé).

Il faut expliquer aux patients que tout le monde peut vivre un deuil, que l'on souffre de trouble bipolaire ou non, et qu'il s'agit d'une expérience souvent douloureuse s'accompagnant d'émotions intenses. Il est donc normal de ressentir des émotions lors d'une expérience de deuil mais les patients bipolaires peuvent être plus impactés en raison de leur hypersensibilité émotionnelle. La particularité du deuil chez les sujets bipolaires est qu'il est associé à un risque de décompensation thymique, sans valeur prédictive sur la polarité. Il faut donc accompagner le patient pour lui permettre de différencier le deuil normal et le deuil pathologique car il pourra expérimenter les deux mais l'un d'entre eux nécessitera une prise en charge adaptée.

Le deuil normal ne nécessite pas de prise en charge particulière et aboutit à une prise de conscience et à une acceptation de la perte au bout de 3 à 4 mois en moyenne. Kubler Ross a proposé de définir les 5 étapes du deuil : le déni, l'agressivité ou colère, le marchandage, la dépression et enfin l'acceptation. Il faut néanmoins préciser que ce n'est qu'un modèle explicatif théorique et que le deuil est vécu différemment par chaque personne, ce qui explique que certains patients puissent ne pas avoir vécu toutes ces étapes ou les avoir vécues dans un ordre différent. Le deuil s'accompagne généralement de tristesse, de troubles du sommeil, d'agitation et parfois à des difficultés de maintenir certaines activités. Il peut parfois exister de la colère envers le défunt, surtout lorsqu'il existait un conflit avec la personne décédée ou lorsqu'un sentiment d'injustice est vécu. Ces manifestations doivent normalement progressivement s'atténuer puis permettre à la personne endeuillée de se souvenir du défunt sans souffrance excessive et lui permettre de se projeter dans une « nouvelle vie » sans la personne décédée.

Pour définir le deuil pathologique il est possible de distribuer aux patients les critères diagnostiques du DSM. Le deuil normal peut ainsi se compliquer en deuil persistant si la durée du deuil est supérieure à 1 an ou s'il est accompagné d'une décompensation thymique (dépressif ou maniaque).



Il est également nécessaire de discuter des différentes caractéristiques émotionnelles et cognitives associées au deuil.

Il faut également expliquer aux patients les concepts de deuil masqué et de deuil retardé. Le deuil masqué se manifeste essentiellement par des symptômes somatiques (douleurs, troubles digestifs, etc...). Le deuil retardé correspond à un deuil différé dans le temps (ex : décès du père à l'âge de 50 ans, le sujet ne fait pas le deuil sur le moment mais lorsqu'il aura 50 ans).

Une fois ces différents concepts définis, il faut encourager les patients à verbaliser les émotions qu'ils ont pu ressentir lors d'un deuil. Certains patients pourront ainsi relier un épisode thymique avec un deuil passé puis dans un second temps lier le deuil avec les modifications des rythmes sociaux qu'ils ont pu expérimenter à cette période.

Dans un second temps, il faut apporter de la réassurance aux patients, en effet il est parfois possible que ceux-ci aient peur de reparler du deuil par crainte de revoir surgir d'intenses émotions. Une fois de plus il faut encourager les patients à exprimer ces émotions. C'est aussi le moment d'identifier les patients qui n'auraient pas encore fait le travail sur un deuil passé et tenter d'identifier pourquoi ils ne parviennent pas à le faire. Parfois les patients refoulent les pensées liées au deuil car elles appréhendent le fait que cela ne se reproduise (même imaginativement), ils peuvent aussi ressentir de la honte de ne pas avoir pu empêcher le décès, parfois ils ressentent toujours de la colère envers la personne décédée, ils peuvent également se sentir coupable d'être encore vivant et avoir des difficultés à s'identifier en tant que personne et ne pas réussir à s'autoriser de vivre sans l'autre. Ainsi, il est important d'expliquer aux patients qu'ils ont le droit de vivre et d'être heureux et ce même après la perte de l'être cher.

Enfin il faut encourager les patients au changement de comportement. En effet, après la perte d'une figure d'attachement, le sujet peut ressentir de l'insécurité. De ce fait il faut l'accompagner dans le renforcement ou la création de relations interpersonnelles qui lui permettront de vivre de nouvelles expériences positives et négatives.

### *k) Séance 11 : le deuil d'un avenir indemne*

La 11<sup>ème</sup> séance se focalisera sur l'acceptation d'une condition au long cours, celle du statut de malade. L'acceptation du trouble bipolaire permet au patient de mieux comprendre l'utilité de la prise en charge et offre de ce fait de plus grandes chances de stabilisation de l'état thymique, prérequis indispensable pour que le patient puisse atteindre ses objectifs à long terme.

Dans un premier temps, le groupe reprend l'évaluation des 3 échelles remplies hebdomadairement par les patients. Le thérapeute en profite pour discuter des stratégies à mettre en place en cas d'événement inattendu pouvant entraîner une désynchronisation des rythmes. Pour illustrer ses propos il peut demander aux patients de partager une de leurs expériences ou il peut leur demander de trouver une solution face à une situation donnée. Par exemple, en cas de voyage traversant plusieurs fuseaux horaires les patients peuvent prendre un traitement hypnotique visant à les resynchroniser. Un autre exemple est celui du travail à réaliser rapidement dans un court intervalle de temps, parfois il peut s'agir d'un travail donné à la dernière minute mais cela peut aussi refléter de la procrastination. Dans ce cas les patients sont encouragés à améliorer leur organisation afin de réduire la charge anxieuse liée au travail de dernière minute qui pourrait entraîner des troubles du sommeil et donc une désynchronisation des rythmes.

Le thérapeute aborde ensuite la notion de « signes précoces de rechute » et distribue le document que les patients doivent remplir pour la séance suivante. Les patients doivent décrire quels sont les premiers symptômes ressentis lors d'une décompensation dépressive ou maniaque, ils peuvent pour cela s'aider du DSM qu'ils ont reçu plus tôt dans la TIPARS. Le thérapeute explique ensuite que ces symptômes précurseurs n'entraînent pas systématiquement une décompensation thymique mais qu'ils méritent une attention toute particulière. En effet en cas de présence de tels symptômes, les patients devraient être en mesure de déclencher des stratégies de prises en charge afin de prévenir une rechute ou d'en minimiser la sévérité. Le thérapeute peut ainsi introduire la notion de directives anticipées en psychiatrie.

Cette dernière notion permet de rappeler au groupe le caractère chronique du trouble bipolaire et d'un risque potentiel de rechute ce qui permet de commencer le travail sur le deuil d'un avenir indemne qui correspond à l'acceptation du trouble bipolaire. Le thérapeute invite donc les patients à verbaliser les émotions qu'ils ont ressenties au moment du diagnostic. Certains patients peuvent avoir encore des difficultés à accepter la maladie au long cours, qui correspond à la perte d'un statut de personne « normale » ou saine associé à un avenir insouciant. L'objectif est de déculpabiliser les patients qui peuvent parfois se sentir responsable de leur maladie. Le travail à réaliser est celui d'une transition de rôle entre « statut sain » à celui de « statut malade ». La notion de « sick rôle » est ensuite reprise avec les patients, elle permet de rappeler que le statut malade offre des droits afin de faire face aux handicaps engendrés par la maladie (exemple de l'aménagement de poste ou de l'allocation adulte handicapée). Les patients sont ensuite encouragés à se définir à travers d'autres statuts sociaux afin de leur faire prendre conscience qu'ils ne sont pas réduits au seul statut de malade. L'acceptation du trouble bipolaire en tant que maladie au long cours permet aux patients d'accepter et de devenir acteur de leur prise en

charge ce qui facilite la stabilisation de l'humeur. De plus, les longues périodes d'euthymie leur permettront d'atteindre plus facilement les objectifs à long terme qu'ils se sont fixés. Enfin, avec les connaissances qu'ils ont apprises durant la TIPARS, les patients sont encouragés à reprendre contact ou améliorer certaines relations qui ont pu être altérées durant une phase de décompensation. Le thérapeute insiste ensuite sur le fait que le trouble bipolaire ne constitue pas un frein à une vie professionnelle ou familiale et il peut illustrer ses propos avec des noms de personnes connues pour avoir réussi professionnellement souffrant de trouble bipolaire. Il convient ensuite d'apporter de la réassurance car bien que le trouble bipolaire soit fait de phases de décompensation, il est également fait de périodes d'euthymie durant lesquelles le patient est maître de sa vie.

Afin de finaliser la séance, il a été proposé au groupe de faire un travail de transition de rôle adapté à la situation sanitaire liée au coronavirus Covid-19 vécue lors de la TIPARS. Les patients ont été encouragés à verbaliser leurs émotions par rapport au confinement qui est une situation d'isolement, domaine interpersonnel non traité durant la TIPARS mais occupant une place centrale dans la TIP. Cette situation de confinement s'est également accompagnée de conflits interpersonnels, d'une perte de nombreux synchronisateurs externes (travail, vie familiale, etc...) pouvant engendrer des décompensations thymiques. Cependant, le travail demandé aux patients dans le cadre de la TIPARS (heures de lever et coucher constantes, résolution de conflit, entretien de relations sociales à travers le téléphone ou visioconférence, etc...) a donné aux patients un sentiment de contrôle sur la période actuelle et sur leur maladie et a permis d'offrir des exercices appliqués à la réalité. Le travail de transition de rôle entre avant et après le confinement a permis aux patients de verbaliser et partager leurs émotions. Il existait un sentiment partagé d'angoisse liée à la reprise des contacts sociaux et à la présence d'une « menace invisible ». Cette angoisse partagée par les membres du groupe a permis de discuter des stratégies à mettre en place afin de la diminuer.

### *l) Séance 12 : terminaison*

La séance de terminaison aura pour objectif de faire une synthèse de ce qui a été appris par les patients durant la TIPARS. Les signes précoces de rechute seront également repris avec les patients.

Le document « signes précoces de rechute » est visualisé avec les patients. Chaque patient a normalement pu définir les prodromes de rechute dépressive mais aussi de rechute maniaque. Il est important de noter que les patients peuvent parfois ressentir ces symptômes sans que cela n'aboutisse nécessairement à une décompensation thymique. Cela permet de discuter avec eux des stratégies à adopter en cas de tels symptômes : avertir leur médecin et leur entourage afin qu'ils mettent en place une surveillance accrue, s'efforcer à régulariser au maximum ses rythmes afin d'empêcher un emballement symptomatique, travailler sur un éventuel domaine interpersonnel dysfonctionnel. L'objectif de cette prise en charge précoce étant soit d'éviter l'épisode, soit d'en atténuer la durée ou l'intensité.

Ensuite le programme de la TIPARS sera repris avec eux. Il peut être intéressant de faire participer les patients afin de faire un bilan des compétences acquises. Les points essentiels de la psychoéducation, les règles principales visant à améliorer le sommeil, la frise chronologique de l'histoire de la maladie ainsi que les différentes techniques utilisables en TIPARS seront reprises. Une fois l'ensemble de ces éléments repris, il faut rappeler aux patients le lien socratique entre l'humeur, les rythmes sociaux et biologiques et enfin les événements interpersonnels. Les patients ont maintenant plusieurs exemples personnels de ces interactions et sont encouragés à réutiliser ces techniques à l'avenir. Certains patients peuvent avoir l'impression que leur vie a été jusqu'à présent dictée par la maladie, il est alors important de les rassurer, de les féliciter pour l'ensemble du travail qu'ils ont accompli et les motiver à réaliser une petite évaluation de leur état psychique de façon quotidienne.

Les suites de la psychothérapie sont ensuite discutées avec les patients ; utilité ou non d'une TIPARS de maintenance, réalisation d'une TIP individuelle afin de travailler un éventuel domaine plus en profondeur, nécessité d'une autre prise en charge psychothérapeutique.

Les patients ayant maintenant une vision d'ensemble de la TIPARS, ils sont encouragés à poser leurs éventuelles questions afin qu'il n'en reste pas en suspens. Il faut également les rassurer sur le fait que si certains points ne leur semblent plus clairs après la TIPARS, ceux-ci pourront s'adresser aux thérapeutes afin qu'ils puissent répondre à leurs questions.

Afin de terminer la TIPARS, le thérapeute doit encourager les patients à verbaliser leurs émotions relatives à cette fin de thérapie. Bien qu'il puisse exister une certaine appréhension à l'idée d'arrêter la thérapie ou de ne plus voir les autres membres du groupe, il faut que le thérapeute puisse leur apporter de la réassurance. Pour cela il peut réaliser un renforcement positif en les remerciant et les gratifiant pour le travail qu'ils ont accompli. Certains patients pouvant avoir l'impression que la maladie leur échappait, il convient de leur rappeler qu'en participant à la TIPARS, ils ont eu une participation active contre leur pathologie.

## C. Résultats

### 1. Caractéristiques sociodémographiques

Sept patients ont initialement répondu aux critères d'inclusion pour le groupe. Cependant un patient n'a pas terminé le groupe (départ à la deuxième séance) et ses résultats ne sont donc pas inclus dans cette étude.

Sur les 6 patients ayant terminé l'étude, 4 étaient des femmes et 2 des hommes (sex-ratio de 1:2).

Concernant l'âge des patients, l'âge médian était de 48 ans avec des âges extrêmes de 27 et 74 ans.

### 2. Diagnostics et comorbidités

Conformément aux critères du DSM-5, 3 patients souffraient de trouble bipolaire type 1 tandis que 3 avaient un trouble bipolaire type 2.

Au moment de l'inclusion, un patient présentait un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère tandis qu'un autre présentait les critères diagnostiques d'une phase hypomaniaque.

Concernant les épisodes thymiques vie entière, un seul patient n'avait jamais fait d'épisode dépressif caractérisé, trois patients avaient fait au moins un épisode maniaque et trois autres avaient fait au moins un épisode hypomaniaque. Un seul patient avait présenté des caractéristiques psychotiques lors d'un épisode thymique (antécédent d'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques).

Sur le plan addictologique, un patient avait une dépendance actuelle à l'alcool d'intensité sévère, un autre remplissait les critères de trouble de l'usage du cannabis actuel et d'antécédent de trouble de l'usage de la cocaïne et un présentait un antécédent de dépendance à l'alcool.

Aucun des membres du groupe ne présentait de trouble anxieux lors de l'inclusion.

Un patient présentait des troubles du comportement alimentaire type *Boulimia Nervosa* au moment de l'inclusion.

Enfin 5 des 6 patients de l'étude présentaient des troubles du sommeil. Parmi ces troubles, l'augmentation de la latence d'endormissement et les réveils nocturnes occupaient une place centrale.

Paramètres	Population de l'étude	Population cible
Age (année)	48	-
Sex-ratio	1 :2	1 :1
Trouble bipolaire		
Type 1	3/6	-
Type 2	3/6	-
Statut conjugal		
1) Célibataire=	2/6	32%
2) Divorcé=	3/6	57-73%
Emploi		
1) Oui, stable	1/6	16%
2) Oui, instable	1/6	-
2) Non	4/6	50%
Comorbidité anxieuse	0/6	42,7%
Comorbidité addictive	3/6	39-58%
Troubles du sommeil (QIDS)	3/6	Jusqu'à 83%

Tableau 2 : caractéristiques socio-démographiques et comorbidités

La population de l'étude est donc similaire à la population cible concernant le statut conjugal, la présence d'un emploi stable, la présence de comorbidité addictive et de troubles du sommeil. En revanche elle diffère de la population cible pour le sex-ratio, l'absence d'emploi et la présence de comorbidités anxieuses.

### 3. La faisabilité

#### a) *Le recrutement*

Tous les patients ont été recrutés sur le centre hospitalier de Martigues durant les 3 mois ayant précédé la séance de pré-évaluation. L'indication à la psychothérapie a été proposée par les psychiatres référents puis a été confirmée lors de la séance de pré-évaluation par le psychothérapeute réalisant la TIPARS. Ce dernier devait vérifier que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient bien respectés. Ces critères ont été sélectionnés afin d'être au plus proche de la population cible.

#### b) *Qualité générale de la TIPARS en groupe*

Quatre patients sur six ont estimé que la TIPARS en groupe était de bonne qualité.

#### c) *Nombre et durée des séances*

Tous les patients ont estimé que le nombre et la durée des séances sont adaptés pour cette thérapie.

#### d) *Nombre de participants*

Quatre patients sur six ont estimé que le nombre de participants proposés (6 à 8) est adapté.

Les deux patients ayant répondu négativement estiment qu'il faudrait réduire le nombre de patients.

#### e) *Fréquence du groupe*

Tous les patients ont estimé que la fréquence hebdomadaire des groupes est adaptée pour la réalisation d'une TIPARS en groupe en visioconférence.

#### f) *Sujets à traiter*

Les patients auraient aimé que les sujets suivants soient abordés durant la thérapie :

- Indications d'hospitalisation pour les phases maniaque et dépressive
- Effets secondaires des traitements et leur prise en charge
- Gestion des crises d'angoisses aiguës

#### g) *Sujets non pertinents*

Deux patients sur six auraient aimé avoir moins d'informations sur les troubles bipolaires car ces connaissances avaient déjà été acquises lors de psychothérapies antérieures.

*h) Améliorations à apporter*

Les patients ont proposé certains points afin d'améliorer la qualité de la TIPARS en groupe par visioconférence :

- Couper le son de tous les autres participants que le thérapeute lorsqu'il parle
- Développer davantage les techniques de relaxation et de gestion du stress
- Mise en place d'une phase de maintenance si la TIPARS est réalisée lors d'une période de transition confinement/déconfinement
- Réaliser le module de thérapie interpersonnelle de façon individuelle et les autres parties en groupe afin de pouvoir travailler plus en profondeur les domaines interpersonnels défaillants.



#### 4. L'acceptabilité

##### *a) Nombre de séances complétées*

Parmi les sept patients initialement inclus, un seul patient n'a pas terminé la TIPARS en groupe en visioconférence.

Tous les autres patients ont assisté à l'ensemble des séances à l'exception d'une patiente qui n'a pas participé à une séance.

##### *b) TIPARS par visioconférence*

Quatre patients sur six ont trouvé que la visioconférence est un format acceptable pour réaliser la TIPARS en groupe.

Toutefois un patient, ayant répondu positivement, a tenu à préciser que ce format est adapté seulement si le regroupement physique n'est pas possible (ex : confinement, déserts médicaux...).

En prenant en compte ce paramètre, la visioconférence s'avère être acceptable pour trois patients sur six.

##### *c) Recommandation de la TIPARS en groupe à un proche malade*

Cinq patients sur six recommanderaient la TIPARS en groupe à un proche atteint de trouble bipolaire.

##### *d) Recommandation de la TIPARS en groupe à un proche à risque (staging)*

Cinq patients sur six recommanderaient la TIPARS en groupe à un proche à haut risque de trouble bipolaire (selon le staging du trouble bipolaire).

##### *e) Effets indésirables*

Les effets indésirables de la thérapie qui peuvent être retenus sont :

- Echec de la thérapie en termes d'amélioration de la symptomatologie dépressive et maniaque (seuils significatifs non atteints)
- Mauvaise indication de la thérapie
- Mauvaise qualité de la thérapie (2 patients sur 6 estiment que la thérapie n'était pas de bonne qualité)

## 5. Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée, avant la TIPARS et un mois après, grâce au questionnaire SF-36.

Celui-ci comprend un score physique et un score mental. Le score physique prend en compte le fonctionnement physique, les limitations physiques, les douleurs physiques et la santé générale. Le score mental comprend l'évaluation du fonctionnement social, la santé psychique, la vitalité et enfin la limitation émotionnelle.

Pour chaque dimension la médiane des scores a été calculée puis analysée avec le test des rangs signés de Wilcoxon afin d'en faire ressortir une éventuelle différence significative.

Les principaux résultats sont représentés dans le tableau suivant :

<b>Dimension évaluée</b>	<b>Médiane avant</b>	<b>Médiane après</b>	<b>p-score</b>
Fonctionnement physique	87,5	77,5	0,340
Limitation physique	62,5	75	0,334
Douleur physique	53,75	67,5	0,786
Santé générale	42,5	42,5	0,893
<b>Score physique</b>	<b>58,125</b>	<b>71,25</b>	<b>0,462</b>
Fonctionnement social	18,75	75	0,078
Santé psychique	44	42	0,343
Limitation émotionnelle	0	0	1
Vitalité	37,5	47,5	0,141
<b>Score mental</b>	<b>28,125</b>	<b>44,75</b>	<b>0,116</b>

Il existe donc une amélioration du score physique sans qu'une différence significative soit atteinte ( $p=0,462$ ).

Il existe également une tendance non significative à amélioration du score mental ( $p=0,116$ ).

## 6. Symptomatologie

### a) Questionnaire de satisfaction

Quatre patients sur six ont déclaré que la TIPARS en groupe leur a permis de stabiliser leur humeur durant le confinement.

### b) Symptomatologie dépressive

La symptomatologie dépressive a été évaluée durant toutes les séances grâce à l'échelle MADRS mais seules seront gardées les valeurs recueillies lors de la 1<sup>ère</sup> et la 12<sup>ème</sup> séance ainsi que celles obtenues à l'évaluation un mois après la fin du groupe.

Les médianes des différentes évaluations ont été calculées puis analysées avec le test des rangs signés de Wilcoxon afin de chercher une éventuelle différence significative.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	<b>Médiane séance 1</b>	<b>Médiane séance 12</b>	<b>Médiane +1mois</b>	<b>p (séance1- 12)</b>	<b>p (séance 1- +1mois)</b>	<b>p (séance 12- +1mois)</b>
<b>MADRS</b>	12	4	14,5	<b>0,141</b>	<b>0,344</b>	<b>0,046</b>

Il existe donc une tendance non significative à l'amélioration de la médiane des scores obtenus entre l'évaluation de la 1<sup>ère</sup> séance et celle de la 12<sup>ème</sup> séance ( $p=0,141$ ).

Il existe une tendance non significative à la détérioration des scores de la MADRS entre la 1<sup>ère</sup> séance et l'évaluation réalisée un mois après la fin de la thérapie ( $p=0,344$ ).

Cependant il existe une augmentation significative des scores obtenus à la MADRS entre la fin de la thérapie et l'évaluation 1 mois après ( $p=0,046$ ).

### c) Symptomatologie maniaque

La symptomatologie maniaque a été évaluée à toutes les séances de la TIPARS en groupe et un mois après la fin de la thérapie. Nous ne retiendrons ici que celles obtenues lors de la 1<sup>ère</sup> séance, de la 12<sup>ème</sup> séance et un mois après la thérapie.

La médiane des scores obtenus à chaque séance a été calculée puis le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé afin de visualiser s'il existe une différence significative dans les scores obtenus au début, à la fin et un mois après la réalisation de la TIPARS.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	<b>Médiane séance 1</b>	<b>Médiane séance 12</b>	<b>Médiane +1mois</b>	<b>p (séance 1-12)</b>	<b>p (séance 1- +1mois)</b>	<b>p (séance 12- +1mois)</b>
<b>YMRS</b>	2,5	0	6	<b>0,292</b>	<b>0,172</b>	<b>0,046</b>

Il existe donc une tendance non significative à l'amélioration des scores obtenus à la YMRS entre l'évaluation de la 1<sup>ère</sup> séance et celle de la 12<sup>ème</sup> séance ( $p=0,292$ ).

Il existe une tendance à la détérioration des scores de la MADRS entre la 1<sup>ère</sup> séance et l'évaluation réalisée un mois après la fin de la thérapie. La différence observée n'est toutefois pas significative ( $p=0,172$ ).

Cependant, il existe une détérioration significative ( $p=0,046$ ) des scores obtenus à la YMRS entre la fin de la thérapie et l'évaluation 1 mois après.

## 7. Adhésion au traitement

L'adhésion au traitement a été évaluée par la *Medication Adherence Rating Scale*, réalisée avant la TIPARS et un mois après la fin de la thérapie.

Elle comprend 3 facteurs pouvant expliquer 60% de la variance : la composante comportementale à l'adhésion médicamenteuse (questions 1 à 4, 32% de la variance), attitude par rapport à la prise de traitement (questions 5 à 8, 16% de la variance) et les effets secondaires associés à l'attitude du patient envers les psychotropes (questions 9 et 10, 12% de la variance).

Tous les patients ont obtenu un score supérieur à 7/10 lors de l'évaluation initiale et un score supérieur à 8/10 lors de la seconde évaluation. Ces résultats reflètent une bonne adhérence au traitement médicamenteux.

La médiane obtenue à la première évaluation est de 8,5 et celle de la deuxième évaluation est de 9.

Le test des rangs signés de Wilcoxon retrouve un  $p=0,480$  et ne retrouve donc pas de différence statistiquement significative entre les valeurs obtenues lors des deux tests.

## 8. Qualité du sommeil

Le questionnaire *QIDS* a été réalisé avant la psychothérapie et un mois après la fin de la psychothérapie afin d'évaluer la qualité du sommeil. Il comprend les 7 composantes suivantes :

- Qualité subjective du sommeil
- Latence du sommeil
- Durée de sommeil
- Efficience du sommeil
- Troubles du sommeil
- Traitements du sommeil
- Mauvaise forme dans la journée

Un score global supérieur à 5 reflète une mauvaise qualité de sommeil. Un tel score témoigne soit de difficultés sévères dans au moins 2 domaines soit de difficultés modérées dans au moins 3 domaines. (362)

Trois patients présentaient initialement un sommeil de mauvaise qualité et cinq lors de la seconde évaluation, la médiane des scores totaux passant de 5,5 à 9.

Ci-dessous sont résumés les différents scores obtenus pour les 7 composantes :

	Médiane avant	Médiane après	p-score
Qualité subjective sommeil	1	2	0.317
Latence sommeil	3	2	0.564
Durée de sommeil	0.5	0	1.00
Efficience du sommeil	1.5	1	0.461
Troubles du sommeil	2	2	1.00
Traitement du sommeil	2.5	2.5	1.00
Mauvaise forme	0	0	1.00
Score total	5,5	9	<b>0,461</b>

Le test des rangs signés de Wilcoxon retrouve une tendance non significative ( $p=0,461$ ) à la détérioration des scores obtenus entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> évaluation.

Plus en détail, il existe une tendance non significative à l'amélioration de la latence de sommeil ( $p=0,564$ ) et de l'efficience du sommeil ( $p=0,461$ ). La qualité subjective du sommeil suit une tendance non significative en termes de détérioration des scores ( $p=0,317$ ). Enfin il ne semble pas exister de modification des scores pour les modules troubles du sommeil, traitement du sommeil et forme dans la journée ( $p=1,00$ ).

Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux retrouvés dans le questionnaire de satisfaction. Dans ce dernier trois patients sur six trouvent que leur sommeil s'est amélioré à la suite de la psychothérapie.

## 9. Autres critères évalués par le questionnaire de satisfaction

### a) *Acquisition de connaissances du le trouble bipolaire (psychoéducation)*

L'ensemble des patients pense avoir acquis de meilleures connaissances sur le trouble bipolaire.

### b) *Stabilisation des rythmes sociaux*

Cinq patients sur six estiment avoir des rythmes sociaux plus stables depuis la réalisation de la TIPARS en groupe.

### c) *Adhérence au traitement*

Cinq patients sur six déclarent avoir une meilleure adhérence au traitement à la fin de la thérapie.

### d) *Amélioration des relations interpersonnelles*

Quatre patients sur six estiment avoir amélioré leurs relations interpersonnelles.

### e) *Maitrise de la maladie*

Quatre patients sur six ont l'impression d'avoir amélioré leur maitrise de la maladie depuis la fin du groupe.

### f) *Maitrise de la vie*

Trois patients sur six estiment avoir une meilleure maitrise de leur vie depuis la TIPARS en groupe.

### g) *Amélioration de la qualité de vie*

Un seul patient du groupe pense que la TIPARS en groupe lui a permis d'améliorer sa qualité de vie.

### h) *Acceptation du diagnostic*

Tous les patients jugent que cette psychothérapie permet une meilleure acceptation du diagnostic de trouble bipolaire.

## D. Discussion

Les résultats de cette étude pilote suggèrent une bonne faisabilité ainsi qu'une bonne acceptabilité de la version allégée de la TIPARS en groupe en visioconférence. Elle retrouve également des résultats encourageants pour les objectifs secondaires.

Les critères d'inclusion étant au plus proche de la population cible et les patients étant adressés par leurs psychiatres référents, il n'existe que peu de freins au recrutement. Les principaux paramètres relatifs à la structure de la psychothérapie sont évalués positivement par les patients. Néanmoins, ces derniers recommandent des modifications à apporter afin d'améliorer le protocole, notamment mettre en place une phase de maintenance et réaliser le module de TIP en individuel. Il semblerait également important de compléter le module de psychoéducation avec de plus amples informations concernant les stratégies thérapeutiques.

Au regard du nombre de séances complétées et de deux indicateurs indirects, l'acceptabilité de la TIPARS en groupe en visioconférence semble être de qualité. Deux événements indésirables relatifs à la thérapie doivent néanmoins être pris en compte. D'une part, il n'est pas possible de juger de l'efficacité de cette prise en charge car les seuils de significativité ne sont pas atteints. Cela peut être dû au manque de puissance de l'étude mais également à un échec de la thérapie. D'autre part, cet échec de la thérapie peut également être en lien avec la mauvaise qualité de la thérapie, par manque de formation du psychothérapeute.

L'étude retrouve également une tendance non significative à l'amélioration des scores obtenus aux échelles MADRS ( $p=0,141$ ) et YMRS ( $p=0,292$ ), qui peut s'expliquer par le manque de puissance de l'étude. Ces résultats sont néanmoins en accord avec ceux trouvés dans d'autres études (349–351) et soulignent la nécessité de réaliser des études à plus grande échelle afin de confirmer l'effet de la TIPARS sur l'amélioration de symptomatologie maniaque. Il semble important de noter la détérioration significative des scores obtenus à la MADRS ( $p=0,046$ ) et à la YMRS ( $p=0,046$ ) un mois après la fin de la thérapie. Cela peut s'expliquer par divers facteurs. Tout d'abord, la fin de la thérapie coïncidait avec la fin du confinement en France, période particulièrement anxiogène et source de modifications des rythmes sociaux. Cette recrudescence symptomatique peut également être due à un effet rebond pouvant s'expliquer soit par une perte d'efficacité de la thérapie à 1 mois soit par une situation de transition de rôle de fin de thérapie, les patients passant du statut de patient en cours une psychothérapie (et donc avec figure d'attachement du thérapeute) au statut de patient sans suivi psychothérapeutique (et ayant donc perdu une figure d'attachement). Afin de confirmer une éventuelle détérioration symptomatique, il faudrait réaliser au moins deux séances de suivi à 6 mois et à 1 an de la fin de la thérapie au cours desquelles les patients repasseraient les échelles d'évaluation. D'autre part, pour éviter le rebond symptomatique dû à la transition de rôle de fin de thérapie, il faudrait prévoir une séance supplémentaire afin de la travailler et éventuellement discuter la mise en place d'une phase de maintenance.

La version allégée de la TIPARS en groupe en visioconférence est une thérapie brève réalisée sur environ 2 mois. Elle a été pratiquée auprès de patients ambulatoires souffrant d'une maladie chronique mais majoritairement stabilisés au moment de la



thérapie (4 patients sur 6). De plus, l'ensemble des patients avaient déjà souffert de plusieurs épisodes thymiques. Dans ces conditions il est difficile d'objectiver l'influence réelle de la psychothérapie sur le cours évolutif de la maladie seulement 1 mois après la fin de la thérapie. Ces arguments sont également en faveur de séances de suivi à 6 mois et 1 an après la thérapie afin de se donner une meilleure idée de l'effet de la TIPARS en groupe en visioconférence sur le trouble bipolaire. De plus, il peut être intéressant lors de prochaines études de modifier les critères d'inclusion afin de sélectionner des patients débutant leur maladie (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> épisode) afin de mieux percevoir l'impact de la psychothérapie. En effet, de nombreux patients avaient déjà participé à des programmes psychoéducatifs et possédaient de bonnes connaissances sur le trouble bipolaire et son traitement, comme peuvent en attester les résultats obtenus à la MARS, ce qui peut expliquer un moindre effet de la TIPARS.

La TIPARS en groupe en visioconférence semble répondre aux objectifs secondaires chez au moins 50% des patients : améliorer les problématiques interpersonnelles, stabiliser les rythmes sociaux, acceptation de la condition médicale au long cours. Ces résultats sont identiques avec ceux retrouvés dans des études antérieures. (341,342) Elle donne également des résultats prometteurs quant aux connaissances acquises sur le trouble bipolaire et de l'observance au traitement médicamenteux. Les résultats concernant le sommeil sont discordants et ne permettent pas de conclure sur l'impact de la TIPARS en groupe en visioconférence sur le sommeil.

Le trouble bipolaire est une maladie chronique dont les thérapeutiques actuelles (médicamenteuse et psychothérapeutique) ne permettent pas la rémission symptomatique de l'ensemble des patients malgré des traitements au long cours, ce qui entraîne d'importants coûts de prise en charge. La réalisation d'une psychothérapie de groupe sur environ deux mois, à raison de douze séances hebdomadaires d'une heure, permettrait de faciliter l'accès aux soins mais aussi de proposer des soins à de moindre coûts.

Ce format de thérapie pourrait être adéquat pour répondre aux problématiques de la situation sanitaire actuelle. En effet les règles de distanciation sociale et de quarantaine exposent au risque de décompensation thymique suite à un dérèglement des rythmes sociaux, à des modifications des relations interpersonnelles et à des troubles du sommeil (363), éléments au centre de la TIPARS en groupe par visioconférence.

A notre connaissance, cette étude pilote est la première à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une version allégée de thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux en visioconférence en groupe avec des patients ambulatoires. Elle retrouve des résultats encourageants tant pour la faisabilité que pour l'acceptabilité de ce format de thérapie et retrouve des résultats prometteurs pour les objectifs secondaires. Cette étude étant réalisée sur 2 mois auprès d'un faible échantillon de patients ambulatoires avec des manifestations majoritairement subsyndromiques, il faudrait réaliser des études à plus grande échelle et avec une durée de suivi plus longue afin de confirmer les résultats retrouvés.

Il faut toutefois prendre en considération un certain nombre de biais potentiels de cette étude. Tout d'abord, la réalisation d'une étude en per protocole expose aux biais méthodologiques notamment au biais d'attrition. Pour rappel, il y a eu un perdu de vue retiré des résultats dans cette étude et ces résultats n'ont pas été pris en considération dans les calculs. La population de l'étude est une population volontaire mais aussi majoritairement féminine alors que le sex-ratio du trouble bipolaire est d'environ 1 :1. Ces deux éléments exposent au biais de sélection. Le biais affectif est un biais inhérent au trouble bipolaire puisque les fluctuations thymiques peuvent influencer les cotations des différentes échelles, or les principaux résultats ont été obtenus à partir d'échelles remplies par des patients expérimentant des variations de l'humeur. Enfin, il est possible qu'un effet de soumission du groupe soit rencontré dans cette étude bien que le recueil des données (score aux différentes échelles) ait été réalisé de manière individuelle et que les résultats n'aient pas été communiqués aux patients. Pour finir, la crise sanitaire actuelle expose également au risque de confusion, en effet, cette période influence potentiellement l'état thymique, le sommeil et les comorbidités (physiques et psychiatriques) et peut ainsi perturber l'évaluation des scores des différentes échelles.

Le confinement et les règles de distanciation sociale peuvent entraîner de nombreux troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur (dépression, manie), les troubles anxieux (ESPT, attaques de panique, TAG) mais aussi une augmentation des conduites addictives et des suicides. Cependant, certains patients n'ont pas pu avoir un accès correct aux systèmes de soins durant cette période. (364,365) La Chine ainsi que certains auteurs recommandent le recours à des suivis en ligne ou à des téléconsultations psychiatriques afin de prendre en charge les troubles psychiatriques en période de pandémie. (364,366) Pour certains auteurs les suivis en visioconférence ou en téléconsultation s'avèrent indispensables pour la prise en charge de ces patients. (363) La réalisation de TIPARS en groupe en visioconférence permettrait de prendre en charge une population particulièrement à risque de décompensation psychiatrique rencontrant en plus des difficultés d'accès aux soins.

Si la mise en place d'un tel projet s'avère être réalisable, cette approche permettrait également de mettre en place des TIPARS en groupe en visioconférence dans des régions géographiques dépourvues de praticiens formés.

## E. Conclusion

La TIPARS est une thérapie ayant fait ses preuves dans la prise en charge des troubles bipolaires. Néanmoins, en raison du faible nombre de praticien formés, de l'existence de déserts médicaux ou de certaines contraintes sanitaires modifiant l'accès aux soins cette thérapie n'est pas accessible par un grand nombre de patients. Il n'existe que peu d'études(347,351) étudiant la TIPARS en groupe et il n'existe à l'heure actuelle aucune étude évaluant la TIPARS dans un format de groupe et de visioconférence.

Cette étude pilote évaluant la faisabilité et l'acceptabilité d'un protocole préliminaire de TIPARS en groupe en visioconférence retrouve des résultats encourageants. Bien qu'il n'y ait eu qu'un faible nombre de patients inclus et que l'étude ne soit pas un essai contrôlé randomisé, ce format de thérapie semble également pouvoir répondre aux principaux objectifs de la TIPARS. De plus, la réalisation d'une psychothérapie de groupe en visioconférence permettrait d'offrir une plus grande accessibilité aux soins à de moindre coûts.

Ces résultats, bien que prometteurs, doivent être répliqués par des études réalisées avec une méthodologie scientifique plus rigoureuse sur un nombre plus important de patients. Si ces résultats sont confirmés, la TIPARS en groupe en visioconférence pourrait être une thérapie réalisable auprès de patients ayant des difficultés d'accès aux soins.

## F. Résumé

Le trouble bipolaire est une maladie chronique caractérisée par la récurrence d'épisodes thymiques. La théorie biopsychosociale du trouble bipolaire intègre des anomalies au niveau neurobiologique ainsi que des dysfonctionnements interpersonnels. Les thérapies actuelles incluent d'une part les traitements médicamenteux et d'autre part les psychothérapies. La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux a démontré son efficacité dans le trouble bipolaire. Elle s'inspire de la thérapie interpersonnelle qui a pour objectif d'améliorer les dysfonctionnements interpersonnels et de la thérapie des rythmes sociaux qui prend en charge les dysrégulations des rythmes biologiques rencontrés dans le trouble. Pratiquée dans un format de groupe, elle permet de diminuer la symptomatologie dépressive et de réduire la fréquence des récives. Cette étude, réalisée sur 6 patients, a pour but d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la TIPARS en groupe en visioconférence. Bien que la puissance de l'étude soit réduite du fait d'un faible nombre de participants, celle-ci retrouve des résultats prometteurs en termes de faisabilité et d'acceptabilité. Bien que les seuils de significativité n'aient pas été atteints, les résultats suggèrent également une efficacité sur la symptomatologie du trouble bipolaire, sur le sommeil et sur l'amélioration des relations interpersonnelles. Ainsi, il semble intéressant de confirmer ces résultats par des études réalisées sur de plus grandes populations. Si ces résultats sont reproduits, la TIPARS en groupe en visioconférence pourrait être une thérapie réalisable auprès de patients bipolaires rencontrant des difficultés d'accès aux soins, que cela soit dû à des conditions géographiques ou à des conditions sanitaires mettant à mal les prises en charges habituelles.

## G. Abstract

Bipolar disorder is a chronic illness characterized by recurrent thymic episodes. The biopsychosocial theory of bipolar disorder integrates anomalies at the neurobiological level as well as interpersonal dysfunctions. Current therapies include both medication and psychotherapy. Interpersonal therapy and social rhythm management therapy have proven to be effective in bipolar disorder. It is inspired by interpersonal therapy, which aims to improve interpersonal dysfunctions, and social rhythm therapy, which deals with the dysregulation of biological rhythms encountered in the disorder. Practiced in a group format, it helps to decrease depressive symptomatology and reduce the frequency of recurrence. This study, carried out on 6 patients, aims to evaluate the feasibility and acceptability of TIPARS in a group videoconference format. Although the power of the study is reduced due to the small number of participants, the study shows promising results in terms of feasibility and acceptability. Although significance thresholds were not reached, the results also suggest effectiveness on the symptomatology of bipolar disorder, on sleep and on improving interpersonal relationships. Thus, it seems interesting to confirm these results with studies carried out on larger populations. If these results are replicated, TIPARS in videoconferencing groups could be a feasible therapy for bipolar patients with difficulties in accessing care, whether due to geographical conditions or health conditions that interfere with usual care.

## V. Annexes

### Annexe 1 : Version française de la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale(368)

#### 1- Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.

3

4 Parait triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

#### 2- Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

#### 3- Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

#### 4- Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

#### 5- Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

#### 6 - Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficultés de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

### 7- Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route. Pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

### 8- Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches parents et amis.

### 9- Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de pêché, de remords ou de ruine.

0 Pas de pensée pessimiste.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation ou d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes ou inébranlables.



### 10 - Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas le peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

## Annexe 2 : version française de la Young Mania Rating Scale(360)

### 1- Élévation de l'humeur

0. Absente

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

### 2- Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes

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

### 3- Intérêt sexuel

0. Normal ; non augmenté

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

### 4- Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil

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

### 5- Irritabilité

0. Absente

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

### 6- Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté

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

## 7. Langage – troubles de la pensée

### 0. Absent

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

## 8- Contenu

### 0. Normal

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

## 9- Comportement agressif et perturbateur

### 0. Absent, coopératif

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

## 10- Apparence

### 0. Soignée et habillement adéquat

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

## 11- Introspection

### 0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement

1. Éventuellement malade
2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie
3. Admet de possibles changements de comportement, mais nie la maladie
4. Nie tout changement de comportement

Total = somme des scores obtenus.

Symptomatologie maniaque évoquée pour des scores de 13 à 17.

### Annexe 3 : Echelle métrologique de rythmes sociaux (320)

From © Ellen Frank, Guilford Press 2005

#### ECHELLE METROLOGIQUE DE RYTHMES SOCIAUX - SRM II (Version Française modifiée - Dr T BOTTAI) - BIPOLAIRE

Consignes :

Inscrivez l'heure à laquelle vous souhaiteriez idéalement faire ces activités quotidiennes

Semaine du :

Indiquez le jour de la semaine dans chaque colonne (lundi, mardi, mercredi ...)

au :

Notez l'heure à laquelle vous avez réellement fait ces activités chaque jour

Indiquez si des personnes ont été impliquées dans l'activité : 0=seul(e) ; 1= autre personne présente ; 2= autre(s) personne(s) motivante(s)

ACTIVITE	HEURE IDEALE	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3		JOUR 4		JOUR 5		JOUR 6		JOUR 7	
		HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers	HEURE	Pers
Lever															
1 <sup>er</sup> contact avec une personne															
Début d'une activité															
Diner															
Coucher															
Evaluation de l'humeur entre -5 et +5 -5 = très déprimé +5 = très euphorique															
Evaluation du niveau d'énergie entre -5 et +5 -5= très lent & fatigué +5= très énergique, actif															
Evènement marquant relationnel															

Humeur : -5= très déprimé, 0= normal, +5= très euphorique    Energie : -5= très lent et fatigué, 0= normal, +5= très énergique et actif

Nom & Prénom :

Annexe 4 : version française de la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)(362)

**PSQI: THE PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX**

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

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

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

---

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

---

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

- |                                       |                          |                                |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | <input type="checkbox"/> | Une ou deux fois par semaine   | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une fois par semaine          | <input type="checkbox"/> | Trois fois par semaine ou plus | <input type="checkbox"/> |

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

- |                                       |                          |                                |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | <input type="checkbox"/> | Une ou deux fois par semaine   | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une fois par semaine          | <input type="checkbox"/> | Trois fois par semaine ou plus | <input type="checkbox"/> |

c. *Vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes*

- |                                       |                          |                                |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | <input type="checkbox"/> | Une ou deux fois par semaine   | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une fois par semaine          | <input type="checkbox"/> | Trois fois par semaine ou plus | <input type="checkbox"/> |

d. *Vous avez eu du mal à respirer*

- |                                       |                          |                                |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | <input type="checkbox"/> | Une ou deux fois par semaine   | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une fois par semaine          | <input type="checkbox"/> | Trois fois par semaine ou plus | <input type="checkbox"/> |

e. *Vous avez toussé ou ronflé bruyamment*

- |                                       |                          |                                |                          |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Jamais au cours des 30 derniers jours | <input type="checkbox"/> | Une ou deux fois par semaine   | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une fois par semaine          | <input type="checkbox"/> | Trois fois par semaine ou plus | <input type="checkbox"/> |
-

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

*f. Vous avez eu trop froid*

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

*g. Vous avez eu trop chaud*

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

*h. Vous avez fait des cauchemars*

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

*i. Vous avez eu des douleurs*

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

*j. Si vous avez eu des difficultés à dormir pour d'autres raisons, merci de les préciser*

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

6. **Comment qualifieriez-vous la qualité de votre sommeil en général au cours des 30 derniers jours ?**

Très bonne  Assez mauvaise

Assez bonne  Très mauvaise

7. **Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous pris des médicaments pour mieux dormir (médicaments prescrits par votre médecin ou vendus sans ordonnance) ?**

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

8. **Au cours des 30 derniers jours, combien de fois avez-vous eu des difficultés à rester éveillé(e) en conduisant, en mangeant, ou en participant à des activités avec d'autres personnes ?**

Jamais au cours des 30 derniers jours  Une ou deux fois par semaine

Moins d'une fois par semaine  Trois fois par semaine ou plus

Composante 1 = qualité subjective du sommeil

Composante 2 = latence du sommeil

Composante 3 = durée du sommeil

Composante 4 = efficacité du sommeil

Composante 5 = troubles du sommeil

Composante 6 = traitement du sommeil

Composante 7 = mauvaise forme dans la journée

Annexe 5 : version française de la Medication Adherence Rating Scale (MARS)(361)

Question 1 : Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?

Oui

Non

Question 2 : Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?

Oui

Non

Question 3 : Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?

Oui

Non

Question 4 : Vous est-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?

Oui

Non

Question 5 : Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.

Oui

Non

Question 6 : Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.

Oui

Non

Question 7 : Mes idées sont plus claires avec les médicaments.

Oui

Non

Question 8 : En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.

Oui

Non

Question 9 : Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».

Oui

Non

Question 10 : Les médicaments me rendent lourd et fatigué.

Oui

Non

Annexe 6 : version française Short Form 36(358)

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_\_ Très bonne \_\_\_ Bonne \_\_\_ Satisfaisante \_\_\_ Mauvaise \_\_\_

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_\_  
A peu près comme il y a un an \_\_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_\_  
Pire qu'il y a un an \_\_\_

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout



j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller. \_\_\_\_\_

Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?**

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
Pas du tout                      un peu                      modérément                      assez fortement                      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓  
Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

Annexe 7 : questionnaire de satisfaction

**1) Comment évaluez-vous la qualité générale du groupe TIPARS ?**

Pas satisfait du tout  
Peu satisfait  
Satisfait  
Très satisfait

**2) Pensez-vous que le nombre et la durée des séances sont adaptés ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**3) Pensez-vous que la réalisation de la TIPARS en groupe par visioconférence soit adaptée ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**4) Pensez-vous que la fréquence (hebdomadaire) soit adaptée ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**5) Pensez-vous que le nombre de participants (entre 6 et 8) soit adapté ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**6) Avez-vous plus de connaissances sur le trouble bipolaire ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**7) Avez-vous le sentiment d'avoir amélioré vos rythmes sociaux ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**8) Avez-vous l'impression d'avoir amélioré votre sommeil ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**9) Pensez-vous que la TIPARS vous a permis d'améliorer votre compliance au traitement ? (Compréhension et acceptation d'un traitement au long cours)**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**10) Avez-vous le sentiment d'avoir amélioré vos relations interpersonnelles ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**11) Avez-vous le sentiment de mieux maîtriser votre maladie ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**12) Avez-vous le sentiment de mieux maîtriser votre vie ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**13) Avez-vous l'impression d'être en meilleure santé depuis que vous avez participé au groupe ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**14) Pensez-vous que la TIPARS en groupe puisse aider à l'acceptation du diagnostic ?**

Pas du tout d'accord  
Peu d'accord  
Assez d'accord  
Tout à fait d'accord

**15) Quels sujets auriez-vous aimé voir traités au cours du groupe ?**

**16) Quels sujets n'avez-vous pas jugé pertinents d'être traités au cours du groupe ?**

**17) Recommanderiez-vous la TIPARS en groupe à un proche souffrant de troubles bipolaires ?**

Pas du tout d'accord

Peu d'accord

Assez d'accord

Tout à fait d'accord

**18) Recommanderiez-vous la TIPARS en groupe à un proche à haut risque de troubles bipolaires ? (Prise en charge préventive)**

**19) Avez-vous un commentaire sur des choses à améliorer, à modifier, à cesser, ou quoi que ce soit ?**

**20) Pensez-vous que la TIPARS en groupe, au travers de ses exercices, vous a permis de mieux stabiliser votre humeur durant la période du confinement ?**

Merci pour votre participation

## Annexe 8 : Document descriptif de la TIPARS

L'équipe d'Hélène Frank a mis au point dans les années 1990 une nouvelle thérapie spécifique aux troubles bipolaires, aujourd'hui connue sous le terme d'IPSRT pour « InterPersonnal, Social and Rythm Therapy ».

L'IPSRT s'appuie sur un trépied thérapeutique rassemblant la thérapie interpersonnelle, la thérapie d'aménagement des rythmes sociaux et une partie de psychoéducation.

Elle a dans un premier temps fait l'objet de deux essais contrôlés randomisés qui ont démontré l'efficacité de l'IPSRT dans la dépression chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 1. (317) Elle a par la suite été étudiée chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 2. En 2005, Frank a mis au point un manuel formalisant le déroulement de l'IPSRT.

Sa version française est la Thérapie InterPersonnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux ou TIPARS, il s'agit en fait de la traduction française apportée par le Dr Bottai. Elle possède néanmoins quelques modifications par rapport à la version originale. La principale différence réside dans la création d'un 5<sup>ème</sup> domaine interpersonnel : le deuil d'un avenir indemne. Dans la version française ce 5<sup>ème</sup> domaine ne correspond pas à un réel deuil mais à une problématique à part entière se rapprochant de la transition de rôle. La seconde différence majeure est l'absence de thérapie de maintenance une fois la TIPARS terminée, ce sans quoi elle ne serait plus qualifiable de thérapie brève.

La TIPARS a pour principal objectif de permettre au patient de faire un lien socratique entre ses rythmes sociaux et biologiques, son état thymique et ses relations interpersonnelles. La thérapie comporte 3 phases distinctes : l'aménagement des rythmes sociaux (lier les événements de vie avec les rythmes, la mesure et la régularisation de ces rythmes sociaux), l'acceptation d'une condition médicale au long cours et enfin la résolution d'un domaine interpersonnel dysfonctionnel.

Les indications de l'IPSRT ont progressivement évolué. Initialement développée pour la prise en charge du trouble bipolaire type 1 chez l'adulte, l'IPSRT s'est également avérée être efficace chez les patients souffrant de trouble bipolaire type 2. Par la suite l'IPSRT a été remaniée afin de pouvoir l'appliquer chez des adolescents souffrant de trouble bipolaire. Chez les jeunes patients atteints de trouble bipolaire, l'IPSRT permet de réduire la symptomatologie dépressive ou maniaque mais aussi d'améliorer le fonctionnement global. Ces études ont également démontré que l'IPSRT est un traitement dont l'acceptabilité est reconnue par les patients. De ce fait, il a été proposé de développer une forme d'IPSRT préventive pour de jeunes personnes non symptomatiques mais à haut risque de déclencher un trouble bipolaire. De nombreuses psychothérapies ayant démontré leur intérêt en groupe, c'est sans surprise qu'une version de l'IPSRT en groupe a été développée. Elle a depuis démontré son efficacité dans la diminution des symptômes dépressifs et des récidives. En 2005, Haynes et al. ont modifié l'hypothèse des rythmes sociaux en incorporant une nouvelle composante : l'exposition lumineuse. Ce concept a été repris pour mettre

au point une version modifiée de l'IPSRT en incluant des paramètres photothérapeutiques (modulation de la lumière ambiante). Cette approche semble intéressante au regard de l'importance des signaux photiques dans la régulation de l'horloge chronobiologique.

Avant de commencer la TIPARS, une séance de pré-évaluation a été réalisée en individuel avec chacun d'entre vous.

Les séances 1 et 2 sont destinées à introduire le concept de la TIPARS mais également à effectuer la psychoéducation des troubles bipolaires. La séance 3 permet de présenter les objectifs de la TIPARS et de présenter l'échelle des rythmes sociaux et d'en apprécier les premiers résultats. La psychoéducation sur le sommeil, incluant une partie théorique et certains conseils visant à améliorer le sommeil, est réalisée durant les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> séances. L'histoire de la maladie ainsi que la réalisation d'une frise chronologique individuelle de chaque patient sont réalisées lors des séances 6 et 7. Entre la 8<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> séance sont abordées les différentes thématiques de la thérapie interpersonnelle. Afin de conclure, la 12<sup>ème</sup> séance permet de faire un point sur vos acquisitions.

Un mois après la fin de la thérapie, une séance individuelle sera réalisée avec chacun d'entre vous afin de pouvoir remplir une dernière fois les échelles d'évaluation.

### Annexe 9 : Identification des routines sociales

Les tableaux suivants représentent une journée entière. Veuillez identifier les routines sociales que vous avez au cours de la journée et placez-les dans le tableau correspondant en indiquant les heures auxquelles vous les réalisez. Veuillez inscrire dans la case dédiée les heures correspondant aux mêmes routines sociales mais réalisées le week-end. Existe-t-il des irrégularités ? Si oui inscrivez-les.

Pour la matinée, placez : l'heure de réveil, l'heure du 1<sup>er</sup> contact social, l'heure de la douche, l'heure du petit déjeuner, l'heure de l'activité sportive, l'heure du travail, l'heure de prise de traitement, etc...

Pour l'après-midi, veuillez placer : l'heure du déjeuner, l'heure de travail, l'heure d'un contact social en dehors du travail, l'heure d'une activité sportive, etc...

Pour le soir, veuillez placer : l'heure du dîner, l'heure d'une activité de détente/loisir, l'heure d'un contact social, l'heure du coucher, etc...

Matinée	Jours de la semaine	Samedi	Dimanche
Heure du réveil			
Heure de la douche			
Heure du petit déjeuner			
Heure de l'activité physique			
Heure du travail			
Heure du 1 <sup>er</sup> contact			
....			
....			
....			

Après-midi	Jours de la semaine	Samedi	Dimanche
Heure du déjeuner			
Heure du travail			
Heure d'activité sportive			
Heure de contacts sociaux			
Heure d'une activité de loisir			
....			
....			



Soirée	Jours de la semaine	Samedi	Dimanche
Heure du diner			
Heure d'une activité de loisir			
Heure de contacts sociaux			
Heure de la douche			
Heure du coucher			
....			
....			
....			

## Annexe 10 : Apprendre à coter son humeur

Sur l'échelle de l'humeur située ci-dessus, veuillez identifier des symptômes et des moments de votre vie qui correspondent à chaque cotation entre +5 et -5.

+5 : Etat maniaque ou hypomaniaque le plus intense =

+4 : Etat maniaque avec beaucoup de symptômes =

+3 : Manie avec quelques symptômes =

+2 : Hypomanie =

+1 : De bonne humeur, plus que d'habitude. Peut être normal ou non =

0 : Humeur normale, dite euthymique. Varie entre bonne et mauvaise humeur sans être pathologique =

-1 : De mauvaise humeur, plus que d'habitude. Peut être normal ou non =

-2 : Episode dépressif léger, quelques symptômes =

-3 : Episode dépressif moyen, plusieurs symptômes =

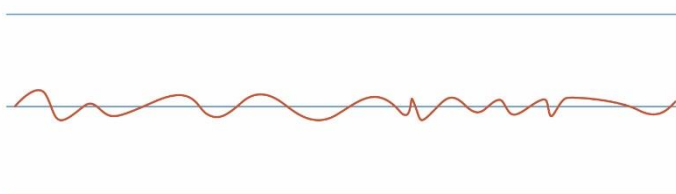
-4 : Episode dépressif sévère, beaucoup de symptômes =

-5 : Etat dépressif le plus intense =

## Annexe 11 : Le spectre bipolaire

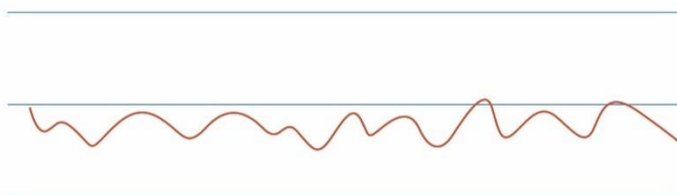
L'image ci-dessous représente l'humeur normale, c'est-à-dire les variations non pathologiques de l'humeur. Comme vous pouvez le constater, l'humeur oscille autour de la ligne de base, parfois au-dessus lorsque l'on est de bonne humeur, parfois en dessous lorsque nous sommes de mauvaise humeur.

Humeur normale



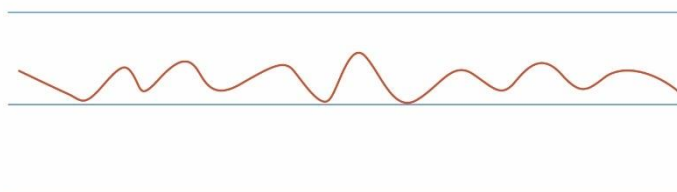
L'image ci-dessous représente la dysthymie qui correspond à un fléchissement de l'humeur, sans toutefois atteindre le seuil de l'épisode dépressif caractérisé, sur une période d'au moins deux ans.

Dysthymie



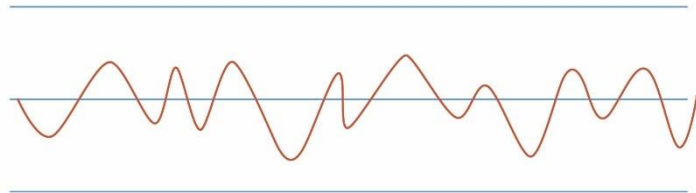
L'image ci-dessous montre ce qu'est l'hyperthymie, aussi connue sous le terme de tempérament hyperthymique. Le tempérament est une caractéristique stable d'un individu. Ainsi les personnes avec tempérament hyperthymique auront tendance à être optimistes, extraverties, d'humeur positive et ayant besoin de moins de sommeil. Ces caractéristiques ne sont toutefois pas suffisantes pour atteindre le seuil de l'hypomanie.

Hyperthymie



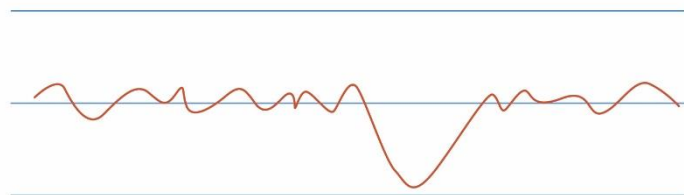
La cyclothymie, ou tempérament cyclothymique, décrit un tempérament caractérisé par une instabilité de l'humeur. Ces oscillations sont comprises entre un état subdépressif et l'hypomanie (expansion de l'humeur compris entre l'hyperthymie et la manie). L'image ci-dessous permet de représenter les variations de l'humeur rencontrées dans ce tempérament.

Cyclothymie



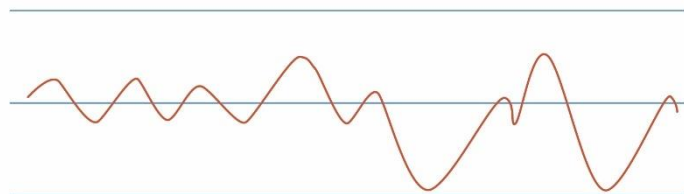
L'image ci-dessous représente un épisode dépressif caractérisé. Il correspond à un effondrement de l'humeur (humeur triste) en dessous d'un seuil durant plus de 15 jours. Toutefois, il ne suffit pas d'être triste pour être déprimé, ce syndrome s'accompagne d'autres symptômes (troubles du sommeil, absence de plaisir, idées de culpabilité par exemple).

Épisode dépressif  
caractérisé



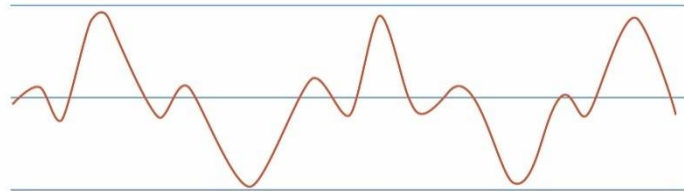
L'image située ci-dessous représente les différentes phases thymiques vécues par les personnes souffrant d'un trouble bipolaire type 2, à savoir au moins un épisode hypomaniaque (augmentation de l'humeur) et au moins un épisode dépressif.

Trouble bipolaire  
(type 2)



Pour finir, cette image représente les variations de l'humeur rencontrées dans le trouble bipolaire type 1. Il se caractérise par la présence d'au moins un épisode maniaque ou épisode maniaque avec caractéristiques mixtes (éléments de diagnostic de phase maniaque avec éléments de la lignée dépressive). Il peut éventuellement s'accompagner d'un épisode dépressif (cela dépend des définitions, qui varient selon les référentiels).

Trouble bipolaire  
(type 1)



## Annexe 12 : Objectifs de stabilisation à court et à long terme

Les objectifs à court terme concernent vos routines sociales quotidiennes et doivent être réalisés dans les jours ou les semaines à venir. Ils ont pour objectif de stabiliser votre humeur pour que vous puissiez dans un second temps atteindre vos objectifs à long terme. Les objectifs à long terme sont ceux à réaliser dans les mois voire années à venir et qui auront toujours pour objectif de stabiliser vos rythmes et donc votre humeur.

Veillez-vous aider du tableau suivant, donné à titre d'exemple, afin de réaliser votre propre tableau.

<b>Activité</b>	<b>Objectif</b>	<b>Délai</b>
Heure du lever	7h30. Se lever 15 minutes en avance par semaine	5 semaines
Heure du 1 <sup>er</sup> contact social	9h. Appeler un proche	3 jours
Heure de la 1 <sup>ère</sup> activité	9h30. Se rendre à l'association où je suis bénévole	2 semaines
Heure du diner	8h00	Déjà fait
Heure du coucher	22h30. 15 minutes plus tôt chaque semaine	3 semaines
Trouver un emploi qui ne perturbe pas mes rythmes	Trouver un emploi qui ne soit pas en « 3x8 » ou demander à voir le médecin du travail	1an
Reprise du sport 4 fois/semaine dont 2h de tennis	S'y remettre progressivement, avec course à pied puis augmentation en intensité	6 mois

<b>Activité</b>	<b>Objectif</b>	<b>Délai</b>

## Annexe 13 : Le sommeil et quelques astuces pour l'améliorer

### Processus contrôlant le sommeil :

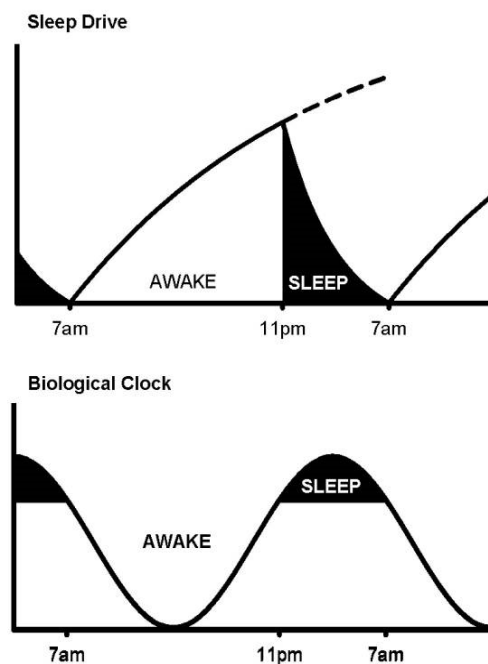
Selon Borbely, l'organisation du cycle veille/sommeil dépend essentiellement de deux processus en étroite interaction : le processus S et le processus C.

Le processus S (PS), ou processus homéostatique, correspond à la dette de sommeil. Il augmente progressivement avec la durée d'éveil et diminue rapidement durant le sommeil. Ainsi lors de l'éveil, le PS aura une faible valeur alors que celle-ci atteindra sa valeur maximale au début du sommeil. Il a été démontré que l'amplitude de ce processus est diminuée lors des siestes, ce qui explique pourquoi ces dernières peuvent entraîner des troubles du sommeil.

Le processus C (PC), ou processus circadien, correspond à l'activité électrophysiologique des noyaux suprachiasmatiques et suit une régulation intrinsèque circadienne sous l'influence de la mélatonine.

Pour avoir un sommeil de qualité il faut donc que le processus S et le processus C soient en même temps avec de fortes amplitudes. En d'autres termes, il faut que la sécrétion de mélatonine soit optimale lorsque vous avez le plus envie de dormir.

L'image suivante représente ces deux processus (processus S en haut et processus C en bas). Il faut essayer d'imaginer les deux courbes superposées afin de comprendre l'homéostasie nécessaire entre ces deux processus afin d'avoir un sommeil de qualité.



### Amis et ennemis du sommeil :

<b>Amis du sommeil = bonnes habitudes pour le sommeil</b>	<b>Ennemis du sommeil = mauvaises habitudes pour le sommeil</b>
Routines d'endormissement	Consommation d'excitants (tabac, café, thés...)
Exercice physique dans la journée (matin ++)	Consommation de toxiques
Température idéale chambre	Ecrans
Activité calme et relaxante	Exercice physique le soir
Temps dédié aux soucis	Disputes
...	...
...	...

### Mettre en place des routines d'endormissement :

En créant des routines d'endormissement vous conditionnez votre horloge interne à synthétiser de la mélatonine.

Pour cela, il faut s'attacher à effectuer certaines tâches dans le même ordre tous les jours.

Premièrement, si vous êtes soucieux, dédiez 30 minutes de réflexion pour résoudre les problématiques que vous rencontrez. Faites-le au moins 2 heures avant l'heure du coucher.

Dans un second temps, faites une activité relaxante 1 heure avant d'aller vous coucher. Evitez les écrans lumineux, privilégiez la lecture ou la méditation par exemple. Faites-le dans un environnement calme et pas trop lumineux afin d'éviter de retarder votre horloge biologique et donc votre sécrétion de mélatonine à une heure plus tardive.

Enfin, seulement lorsque vous êtes somnolents allez vous coucher.

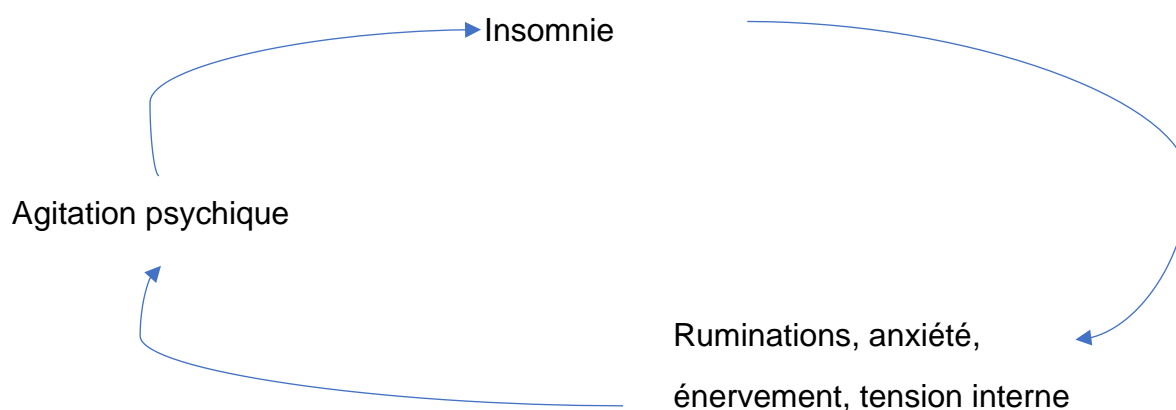
Exemple : Si problème avec le chef, s'octroyer du temps sur comment améliorer la situation puis durant le temps de relaxation vous pouvez vous mettre en pyjama, vous laver les dents et lire un livre. Lorsque vous commencez à bailler et à avoir les yeux qui se ferment, prenez la direction du lit.



### Les 4 règles permettant d'améliorer le sommeil :

Règles	Que faire
Réduire le temps passé au lit	L'objectif est d'avoir un bon index de sommeil, c'est-à-dire que le temps passé au lit soit optimalement dédié au sommeil. Plus le lit est assimilé au sommeil, plus ce sera simple de dormir.
Toujours se lever à la même heure	L'objectif est de réguler l'horloge interne Utilisez la lumière naturelle (ne pas fermer ses volets). Mettre un réveil à distance si nécessaire. Se faire aider d'un proche.
Ne pas aller se coucher tant que l'on n'est pas somnolent	L'objectif ici est de ne pas aller au lit trop tôt afin d'éviter de passer du temps inutilement dans votre lit. Attendez les premiers signes de somnolence : bâillement, yeux qui se ferment, ...
Réserver le lit au sommeil	L'objectif est de faire associer lit et sommeil à votre cerveau afin de faciliter l'endormissement. Ne se mettre au lit que pour dormir et pour les activités sexuelles. Si insomnie > 30 min, se lever et reprendre une activité relaxante. Redéfinissez les heures de coucher et de lever optimales.

### Le cercle vicieux de l'insomnie :



## Calculer le temps de sommeil de façon optimale :

Dans un premier temps, calculez :

Heure moyenne du coucher =

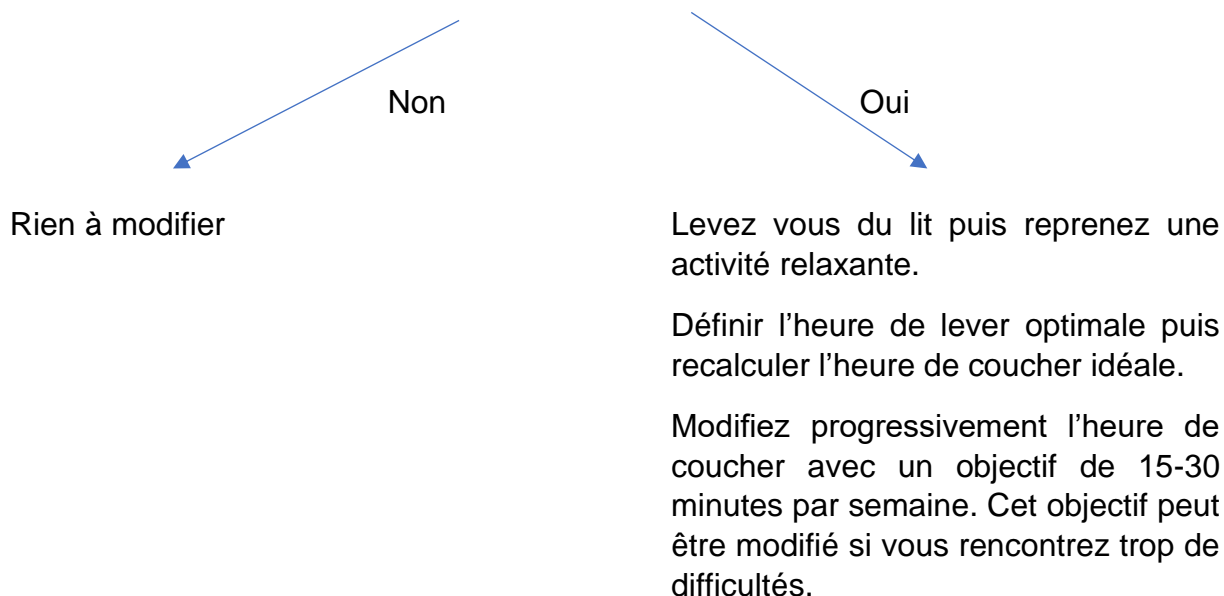
Heure moyenne de l'endormissement =

Heure moyenne du réveil =

Durée moyenne de sommeil (heure du lever – heure du coucher) = (objectif >7h)

Dans un second temps, calculez (heure de l'endormissement – heure du coucher) :

H endormissement – Heure coucher > 30 minutes ?



Exemple :

Thierry a des troubles du sommeil qui le handicapent au quotidien car il arrive généralement en retard à son travail. Il souhaite savoir s'il pourrait modifier ses habitudes pour l'améliorer.

Heure du coucher = 21h00

Heure de l'endormissement = 22h30

Heure du réveil = 9h00

Durée moyenne de sommeil = 10h30

- ➔ Heure de l'endormissement – heure du coucher = 1h30 minutes
- ➔ Le temps passé au lit avant de s'endormir >30 minutes, il est donc préférable que Thierry continue ses activités relaxantes hors du lit, pour n'y aller qu'un peu après 22h00.
- ➔ Il souhaite se réveiller tous les jours à 7h30 afin d'être à l'heure au travail. Il peut donc avancer son réveil de 15-30 minutes par semaine. Il lui faudra donc environ 3 semaines pour arriver à se lever à cette nouvelle heure.

## Annexe 14 : Stratégies pour sortir du lit

La liste suivante est non exhaustive et présente plusieurs stratégies ayant pour objectif de vous aider à vous lever plus facilement. Vous pouvez rajouter vos idées à la suite de cette proposition :

- Respectez les règles d'hygiène de sommeil pour le coucher (pas d'excitants, pas d'écrans, etc...)
- Réveillez vous tous les jours à la même heure
- Mettre plusieurs réveils
- Mettre le réveil à distance (dans une autre pièce ou à un endroit que vous ne pouvez pas atteindre depuis le lit)
- Laissez les volets ouverts
- Demandez à votre conjoint de vous réveiller ou à un proche de vous appeler à l'heure du réveil
- Planifiez des rendez-vous dans la matinée (par exemple petit déjeuner, contact social...)
- Prévoyez et faites une séance de sport dans la matinée
- Prenez votre douche et préparez vous
- Allez promener votre animal de compagnie si vous en avez un
- Mettez en place une routine au réveil
- Programmez des machines pouvant vous aider à vous lever : cafetière, télévision, radio...
- Faites un carnet sur lequel vous pouvez marquer vos progrès, vos motivations pour vous lever. Faites un tableau avec les avantages et les inconvénients de vous lever
- .....
- .....
- .....

## Annexe 15 : Recommandations pour un meilleur sommeil

1. Diminuer au maximum le temps passé dans le lit, celui-ci ne devrait servir qu'à dormir ou avoir des relations sexuelles. L'objectif est que vous assimiliez le lit au sommeil afin de créer une routine et que le simple fait d'aller au lit (lorsque vous êtes somnolent) induise le sommeil. Gardez à l'esprit que si vous restez éveillé plus de 30 minutes au lit, il est préférable de se lever du lit pour aller faire des activités calmes et reposantes (éviter la télévision, trop de lumière ou de bruit...)

2. L'heure du lever doit être la même tous les jours, y compris les jours de week-end. En respectant cette règle vous permettez à votre corps, à votre horloge interne, de se resynchroniser tous les jours. De plus, une fois réveillé il est indispensable de sortir du lit. Profitez-en pour vous habiller, faire votre toilette ou prendre un petit-déjeuner.

3. Il est recommandé d'avoir une activité physique quotidienne, au minimum 30 minutes de marche. Attention, il faut cependant éviter de faire une séance de sport juste avant d'aller se coucher...

4. Votre chambre doit être la plus confortable possible. Il faut veiller à ce qu'il y ait le moins de lumière et de bruit possible. Si possible essayer de ne pas obturer la lumière naturelle du soleil le matin... Il permet également de remettre les pendules (de votre horloge interne) à l'heure.

5. La température idéale pour votre chambre est comprise entre 16 et 18 degrés Celsius. Une chambre trop chaude ou trop froide perturbera votre sommeil (cf. utilisation de la climatisation l'été). Il est également nécessaire d'aérer la chambre régulièrement.

6. Evitez d'aller au lit en ayant faim ou en étant trop rassasié. Eviter notamment les aliments protidiques.

7. Il est également important de ne pas boire trop d'eau (y compris sous forme de tisane, thé, etc ...) afin d'éviter de vous réveiller pour aller uriner. De manière plus générale, il est préconisé de ne pas consommer de thé ni café ni autres stimulants dans l'après-midi.

8. Il est recommandé de ne pas consommer de boissons alcoolisées le soir. En effet, même si l'alcool peut donner à certains l'impression de les aider à s'endormir, il est surtout à l'origine d'un fractionnement du sommeil et est de ce fait associé à une moindre qualité de sommeil. De manière globale et pour rappel, il est conseillé de ne pas consommer plus de deux verres d'alcool par jour et pas tous les jours.

9. Essayez le plus possible de ne pas fumer le soir, en effet la nicotine a un effet stimulant qui risquerait de vous empêcher de dormir convenablement.

10. Il est inutile de se rendre au lit lorsque vous êtes sujet à des ruminations anxieuses, en effet celles-ci sont à l'origine d'un cercle vicieux dans lequel les ruminations → tension interne, agitation psychique → insomnie → ruminations → etc...

11. Evitez d'avoir le réveil à portée de vue. Cela vous évitera de regarder l'heure défilier en cas d'insomnie (et de ce fait de rentrer dans le cercle vicieux de l'insomnie) et d'autre part cela vous permettra de vous lever plus facilement le matin (en se levant pour aller l'éteindre).

12. Ne pas faire de sieste dans la journée. En effet, faire une sieste diminuera votre besoin de sommeil, ce qui risque d'être à l'origine d'une insomnie le soir. Rappelez-vous, il faut à la fois se coucher lorsque vous commencez à être somnolent (bâillement, etc...) afin d'être synchronisé avec votre rythme mais aussi lorsque votre besoin de sommeil (ou pression de sommeil) soit assez élevé pour pouvoir faire une nuit correcte.

12. Eviter de manière générale, tout ce que vous pouvez assimiler à de la stimulation (écran d'ordinateur, de TV, de téléphone, ...). Ils sont à proscrire dans la chambre à coucher.

13. Ne pas faire dormir les animaux domestiques dans la chambre.

Annexe 16 : Amis et ennemis du sommeil

Veillez-lire les propositions suivantes et essayez d'identifier les amis et ennemis du sommeil, les propositions qui peuvent être à la fois ami et ennemi et celles qui n'ont aucune influence sur le sommeil. Si vous avez d'autres idées vous pouvez bien entendu les ajouter et les partager avec le reste du groupe. Essayez d'argumenter votre réponse.

Sport / alcool / musique / téléphone / manger une pomme / siestes / grasses matinées / café ou thé / avoir une conversation calme et agréable / alcool / tabac / lecture / méditation / jus de fruits / tisanes/ etc...

Amis du sommeil :

...../...../.....  
...../...../.....  
...../...../.....

Ennemis du sommeil :

...../...../.....  
...../...../.....  
...../...../.....

Amis ou ennemis :

...../...../.....  
...../...../.....  
...../...../.....  
...../.....

Aucun des deux :

...../...../.....  
...../...../.....  
...../...../.....  
.....

## Annexe 17 : Exemple d'histoire de la maladie

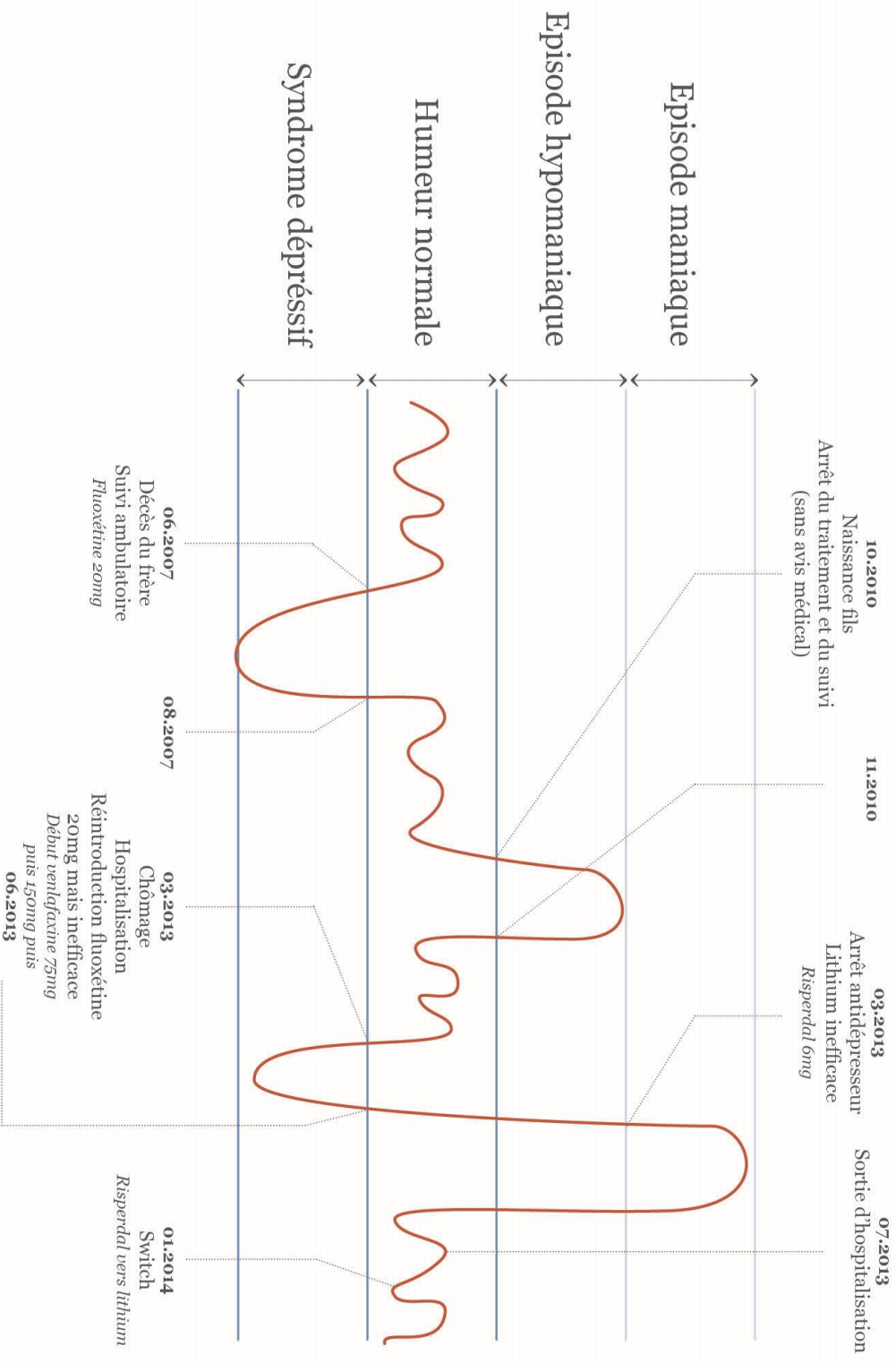
La frise suivante représente un exemple d'histoire de maladie bipolaire. Nous verrons ici un exemple dont vous pourrez vous inspirer afin de réaliser votre propre histoire de la maladie. Une figure vierge vous est également distribuée.

L'objectif n'est pas de réaliser une frise parfaite depuis le début de la maladie. Il vous est donc conseillé de commencer de nos jours et de remonter progressivement dans le temps plutôt que de commencer par le début de la maladie.

Veillez dans un premier temps faire le brouillon de votre histoire de la maladie puis tracez la courbe de l'humeur. Lorsque la courbe sort de l'intervalle de l'humeur stable, cela signe le début d'un épisode thymique. Lorsqu'elle retourne dans cet intervalle, cela correspond à la fin de l'épisode.

Rajoutez dans un second temps les prises en charge effectuées ainsi que les événements de vie que vous avez pu identifier durant ces périodes.





## Annexe 18 : Brouillon d'histoire de la maladie

Le tableau suivant vous expliquera les différentes étapes à réaliser afin de pouvoir réaliser la frise chronologique (représentant l'histoire de la maladie) de votre trouble bipolaire. L'objectif de cet exercice n'est pas de réaliser à la perfection l'histoire de la maladie mais de tenter de lier les événements interpersonnels que vous avez pu vivre, les épisodes thymiques dont vous avez souffert et les perturbations des rythmes sociaux qu'il y a pu avoir lors de ces périodes.

Dans un premier temps, veuillez identifier les épisodes thymiques que vous avez pu avoir puis tentez d'identifier les événements de vie que vous avez pu vivre à ces moments-là. Ensuite, tentez de décrire comment étaient vos rythmes sociaux à cette période.

Lorsque vous aurez réalisé la 1<sup>ère</sup> étape tentez d'y ajouter des informations supplémentaires sur les prises en charge qui ont pu être effectuées : hospitalisations, passages aux urgences psychiatriques, traitements mis en place (médicaments, psychothérapies, etc...).

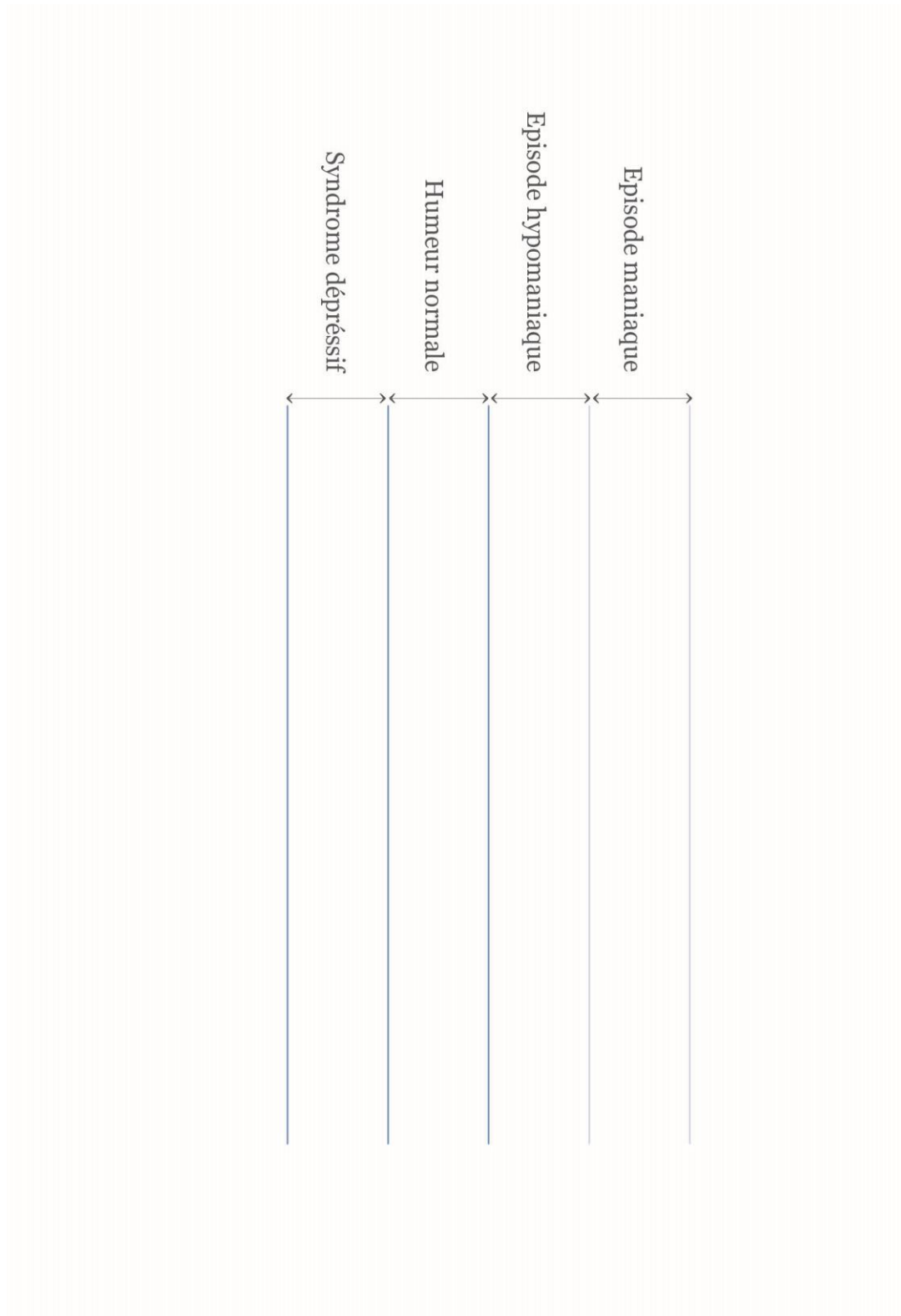
Pour finir, complétez si possible avec les comorbidités dont vous avez pu souffrir (comorbidité anxieuse, comorbidité addictive, etc...).

Etapes / Episodes	1 <sup>ère</sup> étape : épisodes	2 <sup>ème</sup> étape : événements de vie	3 <sup>ème</sup> étape : rythmes sociaux	4 <sup>ème</sup> étape : hospitalisation ou passage aux urgences, etc...	5 <sup>ème</sup> étape : prise en charge	6 <sup>ème</sup> étape : co-morbidités
Mai 2005	Episode dépressif	Décès de mon grand-père	Moins de sommeil / lever plus tard	1 <sup>ère</sup> rencontre avec un psychiatre. Suivi ambulatoire	Anti-dépresseur Fluoxétine 20mg	RAS
Avril 2006	Episode hypo-maniaque	Promotion au travail	Travail en 3x8 / moins de régularité	Suivi ambulatoire	Chgt. de traitement Divalproate de sodium 750mg	Trouble addictif avec OH
Juin 2006	Episode maniaque	RAS	Insomnies – plus de contacts sociaux	Hospitalisation en urgence	Lithium LP 400mg / Reclassement professionnel	RAS
Août 2006	Episode dépressif	RAS	Plus stable car hospitalisé	Poursuite de l'hospitalisation	TIPARS	RAS
Octobre 2006	Retour à l'euthymie	RAS	Rythmes stables	Retour au domicile	Poursuite Lithium 400mg	RAS

Patient stable depuis octobre 2006 et réalisation de la TIPARS !

## Annexe 19 : Histoire de la maladie

Réalisez la frise chronologique de votre histoire de la maladie sur ce document vierge. Pour cela, aidez-vous de l'exemple d'histoire de la maladie et du brouillon d'histoire de la maladie.



## Annexe 20 : Souvenir d'une période heureuse

L'objectif de ce travail est de vous permettre de vous remémorer une période de votre vie durant laquelle il n'y avait pas d'épisode thymique et durant laquelle vous aviez une bonne qualité de vie. Dans un second temps, vous aurez pour mission de décrire vos rythmes lors de cette période.

Lors de cette période, vos rythmes étaient-ils réguliers ? Certains de ces rythmes pouvaient-ils être irréguliers (lors de périodes spécifiques comme les vacances / certains types de rythme comme le sommeil / etc...) ?

Quels éléments stabilisateurs arrivez-vous à identifier ? Au contraire, identifiez-vous des éléments perturbateurs de ces rythmes ? comment aviez-vous réussi à les gérer ?

Comment jugez-vous la qualité de votre sommeil lors de cette période ? L'heure du coucher et du lever étaient-elles régulières ? Pouvait-il y avoir des irrégularités ? A quelle heure alliez-vous et sortiez-vous du lit ? Combien de temps mettiez-vous pour vous endormir ? Combien de temps dormiez-vous ? Le sommeil était-il reposant ? Aviez-vous des difficultés pour vous réveiller ? Faisiez-vous des siestes dans la journée ?

Aviez-vous une activité scolaire, professionnelle ou associative stable ? Vous y rendiez-vous tous les jours à un horaire identique ? Cela vous permettait-il de stabiliser votre humeur et vos autres rythmes ?

A quelle heure aviez-vous votre premier contact social (téléphonique, de visu, etc...) ?

A quelles heures mangiez-vous le matin, le midi et enfin le soir ? Ces rythmes étaient-ils réguliers ou irréguliers ?

A quelle heure preniez-vous votre traitement ? A quelle heure faisiez-vous une activité de loisir (sport, jeux, etc...) ?

À la suite de cette analyse, avez-vous le sentiment de mieux percevoir le lien entre votre humeur et vos rythmes sociaux ? Comment pourriez-vous faire pour stabiliser davantage vos rythmes en période de décompensation thymique ?

## Annexe 21 : Inventaire interpersonnel

La liste suivante, correspondant à l'inventaire interpersonnel, est utilisée afin de vous aider à identifier quels événements de vie vous avez pu vivre avant ou lors d'une phase de décompensation. Cela vous permettra de faire plus facilement le lien entre les événements de vie que vous avez pu vivre et les épisodes thymiques dont vous avez souffert. L'inventaire interpersonnel est celui qui est utilisé en thérapie interpersonnelle classique et il est issu des travaux de Weissman, Markowitz et Klerman.

- Est-ce que quelqu'un à qui vous teniez venait de décéder ?
- Était-ce l'anniversaire du décès de quelqu'un ?
- Pensiez-vous à quelqu'un qui venait de mourir ?
- Aviez-vous des problèmes à la maison avec votre partenaire ?
- Aviez-vous des problèmes avec vos enfants ?
- Aviez-vous des problèmes avec vos parents ?
- Aviez-vous des problèmes avec vos frères ou vos sœurs ?
- Aviez-vous des problèmes au travail ?
- Aviez-vous des problèmes avec des amis ?
- Aviez-vous des problèmes avec d'autres personnes ?
- Étiez-vous déçu(e) par une relation amoureuse ?
- Votre couple commençait-il à avoir des problèmes ?
- Veniez-vous de vous mettre en couple ?
- Étiez-vous en train de vous séparer de votre conjoint ?
- Vos enfants étaient-ils en train de quitter la maison ?
- Aviez-vous commencé un nouvel emploi ?
- Aviez-vous perdu votre emploi ?
- Aviez-vous reçu une promotion ?
- Aviez-vous changé d'heure de travail ?
- Passiez-vous à la retraite ?
- Aviez-vous déménagé ?
- Avez-vous emménagé avec une personne ?
- Aviez-vous des difficultés financières ?
- Aviez-vous commencé à vivre seul ?
- Y'avait-il un membre de votre entourage souffrant d'une maladie grave ?
- Étiez-vous tombé malade ?
- Étiez-vous mis dans une situation où vous deviez rencontrer de nouvelles personnes ?
- Étiez-vous isolé ?
- Y'avait-il de grands changements dans votre vie ?

Si vous avez vécu un de ces événements, comment a-t-il impacté votre humeur ?  
Quelles conséquences a-t-il eu sur vos rythmes sociaux ? A-t-il modifié votre  
sommeil ?

## Annexe 22 : Inventaire des événements de vie de Rahe et Holmes

L'inventaire des événements de vie de Rahe et Holmes représente différents événements en fonction de leur impact supposé sur la santé de l'individu. Plus le score est élevé, plus l'impact sur la santé de l'individu est censé être important. Cette liste est non exhaustive. Veuillez cocher les événements de vie que vous avez vécus au cours de ces deux dernières années et calculez votre score.

<b>Événement de vie</b>	<b>Unités d'impact</b>
Décès d'un conjoint	100
Divorce	73
Séparation	65
Peine de prison	63
Décès d'un membre de la famille	63
Blessure ou maladie	53
Mariage	50
Licenciement	47
Retour du conjoint	45
Retraite	45
Maladie d'un membre de la famille	44
Grossesse	40
Troubles sexuels	39
Arrivée d'un nouveau membre de la famille	39
Réaffectation professionnelle	39
Changements financiers	38
Mort d'un ami proche	37
Changement de métier	36
Augmentation des conflits conjugaux	35
Dettes supérieures à 100 000 euros	31
Changements de responsabilités professionnelles	29

Enfant quittant le domicile	29
Conflits avec la belle-famille	29
Réussite personnelle remarquable	28
Début ou arrêt de travail chez le conjoint	26
Début ou arrêt des études	26
Changement de conditions de vie	25
Changements d'habitudes personnelles	24
Conflits avec le patron	23
Changements d'horaires de travail	20
Déménagement	20
Changements scolaires	20
Changements de loisirs	19
Changement d'activités sociales	18
Dettes inférieures à 30 000 euros	17
Changements d'habitudes de sommeil	16
Changement du nombre d'habitants	15
Changement d'habitudes alimentaires	15
Vacances	13
Noël seul	12
Violation mineure de la loi	11

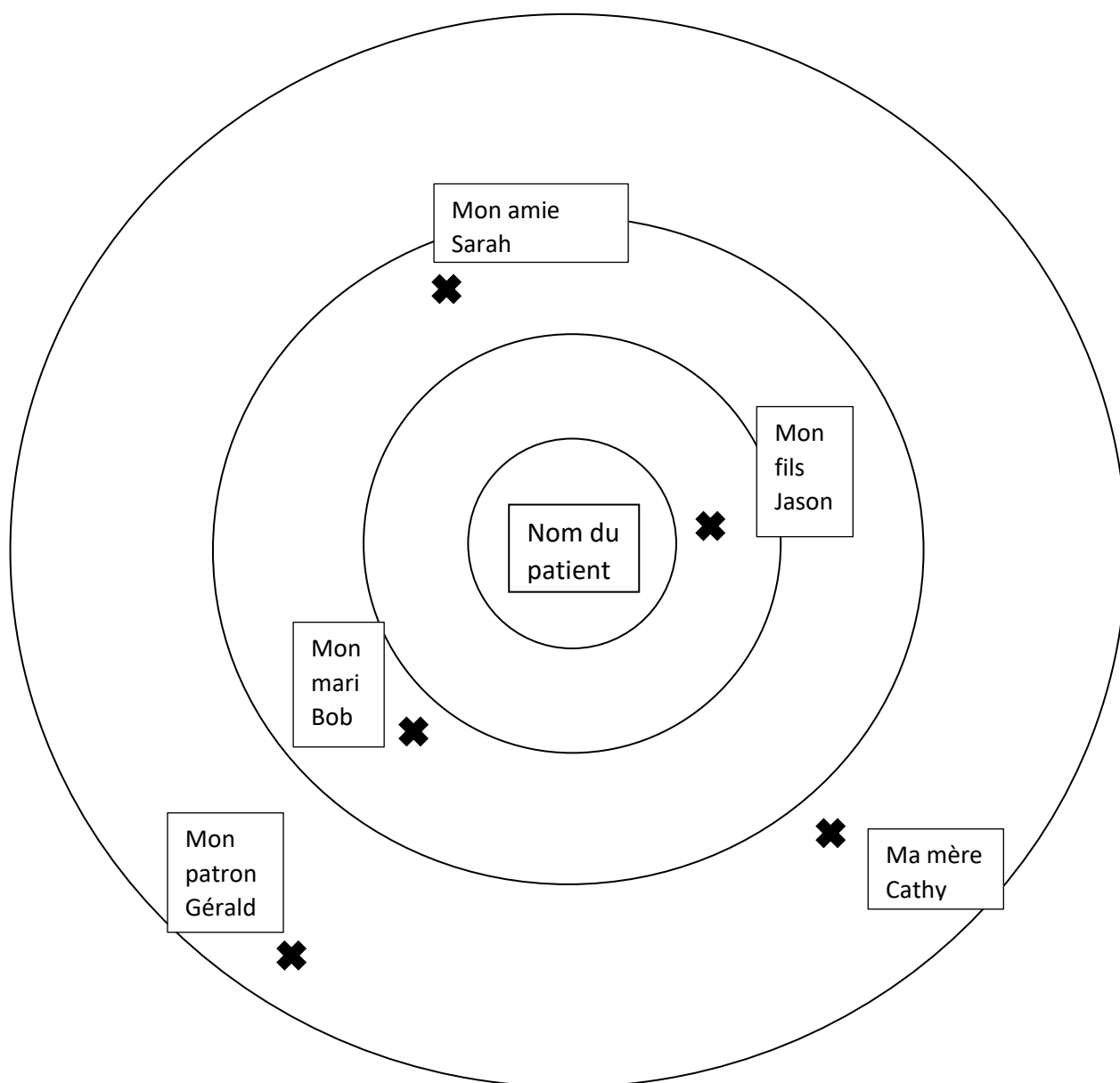
**Votre score :**

Un score inférieur à 150 est considéré comme raisonnable, un score compris entre 150 et 200 sera modéré, entre 200 et 300 il sera considéré comme élevé et en cas de score supérieur à 300, le stress vécu sera excessif.

### Annexe 23 : le cercle interpersonnel (exemple)

Dans un premier temps, dessinez quelques cercles concentriques. Placez ensuite une voix au centre de ces cercles et inscrivez votre nom à côté. Ensuite, représentez les personnes qui vous sont importantes par une croix et inscrivez leurs noms à côté. Plus vous êtes proche de cette personne, plus vous devez la placer proche de vous (la distance sur le cercle ne correspond pas à la distance géographique). Vous êtes également invité à développer certains points : qu'aimez-vous dans cette relation ? qu'est-ce que vous aimeriez changer ? depuis quand vous connaissez-vous ? Quelle est la fréquence de vos contacts téléphoniques ? de vos contacts en face à face ?

Ce cercle n'est pas définitif, bien au contraire il est évolutif.





## Annexe 24 : Signes précoces de rechutes

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence d'épisodes thymiques il est indispensable que vous puissiez identifier certains symptômes précurseurs, ou annonciateurs, d'une rechute ou récurrence thymique.

L'euthymie n'est pas synonyme de neutralité affective, bien au contraire il est normal d'avoir des émotions. Il faut juste s'assurer que celles-ci ne soient pas pathologiques.

Tout d'abord, il faut se rappeler que les syndromes thymiques incluent une notion de durée : 15 jours pour l'épisode dépressif, 7 jours pour l'épisode maniaque et 4 jours pour l'épisode hypomaniaque.

Ensuite, il faut garder à l'esprit que les variations de l'humeur doivent être accompagnées d'autres symptômes pour définir les syndromes thymiques. Ces symptômes peuvent être de différents ordres. Il est donc possible de vivre certains de ces symptômes soit de façon isolée soit de façon simultanée. Leur apparition n'est pas forcément synonyme de modification de la prise en charge mais la présence de plusieurs de ces symptômes doit mériter une attention plus importante.

Dans l'épisode dépressif il existe un fonctionnement « réduit / ralenti » :

- Dysfonctionnement psycho-affectif : idéations (négatives, culpabilité, honte, ruminations, idées morbides voire suicidaires...) et affects (absence d'envie et de plaisir, humeur triste, émoussement des affects...)
- Ralentissement psychomoteur : diminution des mimiques et de l'activité motrice jusqu'à la clinophilie, timbre de voix monotone, incurie / diminution de la rapidité et du nombre de pensées, difficulté de concentration et indécision, troubles de la mémoire...
- Altération des fonctions instinctuelles : fatigue, troubles du sommeil et de l'alimentation, moins de libido

Dans l'épisode (hypo)maniaque, le fonctionnement est au contraire « augmenté / accéléré » :

- Dysfonctionnement psycho-affectif : idéations (positives, ludiques, de grandeur, optimisme, tendance à la familiarité...) et affects (humeur euphorique, gaie, augmentation du plaisir et des envies, augmentation de la sensibilité émotionnelle...)
- Accélération psychomotrice : plus de mimiques et plus d'activité motrice, tendance à parler mais aussi penser plus et plus vite, plus de distractibilité...
- Altérations des conduites instinctuelles : insomnie sans fatigue et anorexie sans faim, augmentation de la libido, conduites à risque...

## **Episode dépressif**

Lors de votre dernier épisode dépressif, quel est le 1<sup>er</sup> symptôme que vous avez ressenti ? Quel est le premier symptôme que votre entourage a remarqué ? Aidez-vous de la liste ci-dessus (celle-ci n'est pas exhaustive)

Décrivez succinctement comment étaient vos pensées, vos envies / votre plaisir à réaliser les activités habituelles, votre niveau d'énergie, votre concentration, votre sommeil, votre libido, votre alimentation :

Ces symptômes ont-ils perturbé vos rythmes sociaux ? (repas, contacts sociaux, sommeil, travail, activités de loisirs)

**Quelle(s) stratégie(s) pourriez-vous adopter si vous ressentez de nouveau de tels symptômes ?**

## **Episode (hypo)maniaque**

Lors de votre dernier épisode hypomaniaque, quel est le 1<sup>er</sup> symptôme que vous avez ressenti ? Quel est le 1<sup>er</sup> symptôme que votre entourage a remarqué ? Aidez-vous de la liste ci-dessus (celle-ci n'est pas exhaustive)

Décrivez succinctement comment étaient vos pensées, vos envies / votre plaisir à réaliser les activités habituelles, votre niveau d'énergie, votre concentration, votre sommeil, votre libido, votre alimentation :

Ces symptômes ont-ils perturbé vos rythmes sociaux ? (repas, contacts sociaux, sommeil, travail, activités de loisirs)

**Quelle(s) stratégie(s) pourriez-vous adopter si vous ressentez de nouveau de tels symptômes ?**

## VI. Abréviations

Aire Tegmentale Ventrale = ATV

Copy Number Variation = CNV

Electroconvulsivothérapie = ECT

Genome Wide Association Studies = GWAS

Interpersonal and Social Rhythm Therapy = IPSRT

Noyaux Supra-Chiasmaticques = NSC

Polarité Dépressive Dominante = PDD

Processus C = PC

Processus S = PS

Psychiatric GWAS Consortium = PWC

Repeated Transcranial Magnetic Stimulation = rTMS

Risque Relatif = RR

Stimulation Cérébrale Profonde = SCP

Stimulation du Nerf Vague = SNV

Thérapie Cognitive et Comportementale = TCC

Thérapie Interpersonnelle = TIP

Thérapie Interpersonnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux = TIPARS

Trouble Bipolaire = TB

Trouble Bipolaire type 1 = TB1

Trouble Bipolaire type 2 = TB2

Trouble du Comportement Alimentaire = TCA

Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité = TDAH

## VII. Références bibliographiques

1. Quételet C. La tradition hippocratique. *Texto*. 2012;35-42.
2. Gowland A. Burton's Anatomy and the Intellectual Traditions of Melancholy. *Babel Littératures plurielles*. 1 déc 2012;(25):221-57.
3. Crocq M-A. 1. Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires : historique du concept [Internet]. Lavoisier; 2014
4. Haustgen T, Akiskal H. French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric Association's classification of bipolar (mood) disorders. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2006;96(3):149-63.
5. Pichot P. Tracing the origins of bipolar disorder: From Falret to DSM-IV and ICD-10. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2006;96(3):145-8.
6. Fleischmann A, Hirschmann S, Dolberg OT, Dannon PN, Grunhaus L. Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats. *Biological Psychiatry*. 15 mars 1999;45(6):759-63.
7. Oepen G, Baldessarini RJ, Salvatore P. On the periodicity of manic-depressive insanity, by Eliot Slater (1938): translated excerpts and commentary. *Journal of Affective Disorders*. 1 janv 2004;78(1):1-9.
8. Deny G (1847-1923) A du texte, Camus P (1877-19 ) A du texte. *La psychose maniaque dépressive : les folies intermittentes / par G. Deny,...* Paul Camus.... 1907
9. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 1 mars 2011;52(2):126-31.
10. Bourgeois M-L. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco-dépressifs. Considérations critiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 déc 2009;167(10):803-9.
11. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*. 2003;5(4):231-42.
12. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative
13. Bellivier F, Etain B, Malafosse A, Henry C, Kahn J-P, Elgrabli-Wajsbrodt O, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 1 juill 2014;15(5):369-76.

14. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disorders*. 2016;18(5):389-403.
15. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storosum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord*. mai 2013;15(3):306-13.
16. Hirschfeld RMA. Screening for Bipolar Disorder. 2007;13(7):6.
17. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, et al. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. *AJP*. 1 nov 2000;157(11):1873-5.
18. Teh WL, Abdin E, Vaingankar J, Saleha S, Yiang Chua B, Rajeswari S, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorders in Singapore: Results from the 2016 Singapore Mental Health Study (SMHS 2016). *Journal of Affective Disorders*. 21 mai 2020
19. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 déc 2009;167(10):793-5.
20. Phelps J, Ghaemi SN. The mistaken claim of bipolar 'overdiagnosis': solving the false positives problem for DSM-5/ICD-11. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;126(6):395-401.
21. Angst J, Azorin J-M, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, et al. Prevalence and Characteristics of Undiagnosed Bipolar Disorders in Patients With a Major Depressive Episode: The BRIDGE Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 2011;68(8):791-9.
22. 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*. juin 2002;59(6):530-7.
23. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 juin 2003;6(2):127-37.
24. 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*. mars 2003;60(3):261-9.
25. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disorders*. 2008;10(5):625-34.
26. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2012;136(3):650-9.

27. Kline Leidy N, Palmer C, Murray M, Robb J, Revicki DA. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder: Psychometric performance of four self-report measures. *Journal of Affective Disorders*. 1 mars 1998;48(2):207-14.
28. Tsuboi T, Suzuki T, Azekawa T, Adachi N, Ueda H, Edagawa K, et al. Factors Associated with Non-Remission in Bipolar Disorder: The Multicenter Treatment Survey for Bipolar Disorder in Psychiatric Outpatient Clinics (MUSUBI). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 31 mars 2020;16:881-90.
29. 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). *AJP*. 1 févr 2006;163(2):217-24.
30. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. nov 2006;163(11):1905-17.
31. Relapse and impairment in bipolar disorder. *AJP*. 1 nov 1995;152(11):1635-40.
32. Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*. 1 oct 2015;25(10):1501-12.
33. Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque : synthèse critique des recommandations internationales. *L'Encéphale*. 1 sept 2014;40(4):330-7.
34. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry*. sept 2015;76(9):1241-8.
35. Carlson GA, Kotov R, Chang S-W, Ruggero C, Bromet EJ. Early determinants of four-year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord*. févr 2012;14(1):19-30.
36. Kessing LV, Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep*. déc 2005;7(6):413-20.
37. Yen S, Stout R, Hower H, Killam MA, Weinstock LM, Topor DR, et al. The Influence of Comorbid Disorders on the Episodicity of Bipolar Disorder in Youth. *Acta Psychiatr Scand*. avr 2016;133(4):324-34.
38. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. avr 2017;15(3):353-8.
39. Michalak EE, Murray G. Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2010;12(7):727-40.

40. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J-P, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disorders*. 2016;18(5):440-50.
41. Gore FM, Bloem PJ, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *The Lancet*. 18 juin 2011;377(9783):2093-102.
42. Jin H, McCrone P. Cost-of-Illness Studies for Bipolar Disorder: Systematic Review of International Studies. *Pharmacoeconomics*. 1 avr 2015;33(4):341-53.
43. Sartorius N. Stigma and mental health. *The Lancet*. 8 sept 2007;370(9590):810-1.
44. Nancy Scheper-Hughes. Saints, Scholars and Schizophrenics: Mental Illness in Rural Ireland. *Social Science & Medicine Part A: Medical Psychology & Medical Sociology*. 1 déc 1980;14(6):690-1.
45. Ritsher JB, Phelan JC. Internalized stigma predicts erosion of morale among psychiatric outpatients. *Psychiatry Research*. 30 déc 2004;129(3):257-65.
46. Giordana J-Y. 3 - Les effets de la stigmatisation: de la discrimination à l'exclusion. In: Giordana J-Y, éditeur. *La stigmatisation en psychiatrie et en santé mentale* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010]. p. 11-7.
47. Gut-Fayand A. Devenir fonctionnel et thérapeutiques psycho-sociales dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 1 juin 2008;34:S154-7.
48. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani R. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ*. mars 2010;13(1):23-32.
49. 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*. mars 2011;68(3):241-51.
50. Johnson SL, Murray G, Fredrickson B, Youngstrom EA, Hinshaw S, Bass JM, et al. Creativity and bipolar disorder: Touched by fire or burning with questions? *Clin Psychol Rev*. févr 2012;32(1):1-12.
51. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. mars 2015;17(2):184-93.
52. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric « diseases » versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. janv 2011;41(1):33-40.
53. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. août 1999;36(8):585-94.



54. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The Heritability of Bipolar Affective Disorder and the Genetic Relationship to Unipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 mai 2003;60(5):497-502.
55. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. *AJP*. 1 oct 2004;161(10):1814-21.
56. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 24 nov 2009;164(1):331-43.
57. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger, Jr. JI, et al. Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part III: Bipolar Disorder. *Am J Hum Genet*. juill 2003;73(1):49-62.
58. McQueen MB, Devlin B, Faraone SV, Nimgaonkar VL, Sklar P, Smoller JW, et al. Combined Analysis from Eleven Linkage Studies of Bipolar Disorder Provides Strong Evidence of Susceptibility Loci on Chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet*. oct 2005;77(4):582-95.
59. Etain B, Mathieu F, Rietschel M, Maier W, Albus M, Mckeon P, et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Molecular Psychiatry*. juill 2006;11(7):685.
60. Mathieu F, Dizier M-H, Etain B, Jamain S, Rietschel M, Maier W, et al. European collaborative study of early-onset bipolar disorder: Evidence for genetic heterogeneity on 2q14 according to age at onset. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153B(8):1425-33.
61. Etain B, Dumaine A, Mathieu F, Chevalier F, Henry C, Kahn J-P, et al. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Molecular Psychiatry*. juill 2010;15(7):748.
62. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. août 2009;460(7256):748-52.
63. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*. 25 avr 2008;320(5875):539-43.
64. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism.
65. Barichello T, Badawy M, Pitcher MR, Saigal P, Generoso JS, Goularte JA, et al. Exposure to Perinatal Infections and Bipolar Disorder: A Systematic Review [Internet]. Vol. 16, *Current Molecular Medicine*. 2016 [cité 18 mars 2020]. p. 106-18. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/138785/article>
66. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, Gool T van, et al. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and

- addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(3):161-79.
67. de Barros JLVM, Barbosa IG, Salem H, Rocha NP, Kummer A, Okusaga OO, et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2017;209:59-65.
  68. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 15 mars 2016;193:165-74.
  69. Scott J, McNeill Y, Cavanagh J, Cannon M, Murray R. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*. juill 2006;189(1):3-11.
  70. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. déc 2016;209(6):454-9.
  71. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 1 avr 2016;3(4):342-9.
  72. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011;124(6):427-34.
  73. Merikangas KR, Swendsen JD. Genetic Epidemiology of Psychiatric Disorders. *Epidemiol Rev*. 1 janv 1997;19(1):144-55.
  74. Johnson SL, Roberts JE. Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychological Bulletin*. mai 1995;117(3):434-49.
  75. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1 oct 2006;26(6):679-94.
  76. M'Bailara K, Atzeni T, Colom F, Swendsen J, Gard S, Desage A, et al. Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. *Psychiatry Research*. 30 mai 2012;197(3):227-30.
  77. Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 15 janv 2015;171:39-47.
  78. Laar MV, Dorsselaer SV, Monshouwer K, Graaf RD. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 2007;102(8):1251-60.

79. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs*. juin 1998;30(2):171-7.
80. Carmiol N, Peralta JM, Almasy L, Contreras J, Pacheco A, Escamilla MA, et al. Shared Genetic Factors Influence Risk for Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders. *Eur Psychiatry*. juin 2014;29(5):282-7.
81. Lin P-I, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical Correlates and Familial Aggregation of Age at Onset in Bipolar Disorder. *AJP*. 1 févr 2006;163(2):240-6.
82. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. févr 2005;186(2):121-5.
83. Fries GR, Walss-Bass C. Chapter 4 - Gene-environment interactions in high-risk populations. In: Soares JC, Walss-Bass C, Brambilla P, éditeurs. *Bipolar Disorder Vulnerability*. Academic Press; 2018. p. 49-68.
84. Miller S, Hallmayer J, Wang PW, Hill SJ, Johnson SL, Ketter TA. Brain-derived neurotrophic factor val66met genotype and early life stress effects upon bipolar course. *Journal of Psychiatric Research*. 1 févr 2013;47(2):252-8.
85. Oliveira J, Etain B, Lajnef M, Hamdani N, Bennabi M, Bengoufa D, et al. Combined Effect of TLR2 Gene Polymorphism and Early Life Stress on the Age at Onset of Bipolar Disorders. *PLOS ONE*. 19 mars 2015;10(3):e0119702.
86. Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, Valtonen H, Arvilommi P, Isometsä E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disorders*. 2004;6(5):395-405.
87. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members - ScienceDirect
88. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2001;67(1):45-59.
89. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*. août 2011;41(8):1567-77.
90. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential Effect of Number of Previous Episodes of Affective Disorder on Response to Lithium or Divalproex in Acute Mania. *AJP*. 1 août 1999;156(8):1264-6.
91. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1 nov 1999;249(5):227-30.

92. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treatment-latency and previous episodes: relationships to pretreatment morbidity and response to maintenance treatment in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 2003;5(3):169-79.
93. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. oct 2000;61(10):804-8; quiz 809.
94. HAS 2014 - Troubles bipolaires: repérage et diagnostic en premier recours.
95. Kaladjian A, Azorin J-M, Adida M, Fakra E, Da Fonseca D, Pringuey D. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. *L'Encéphale*. 1 déc 2010;36:S178-82.
96. Akiskal HS, Pinto O. THE EVOLVING BIPOLAR SPECTRUM: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatric Clinics of North America*. 1 sept 1999;22(3):517-34.
97. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*. 1 janv 2003;73(1):123-31.
98. Strakowski SM, Fleck DE, Maj M. Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks. *World Psychiatry*. 2011;10(3):181-6.
99. Hede V, Favre S, Aubry J-M, Richard-Lepouriel H. Bipolar spectrum disorder: What evidence for pharmacological treatment? A systematic review. *Psychiatry Research*. 1 déc 2019;282:112627.
100. Kaltenboeck A, Winkler D, Kasper S. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10. *CNS Spectrums*. août 2016;21(4):318-23.
101. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 1 juill 2009;9(7):957-66.
102. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value | *The British Journal of Psychiatry* | Cambridge Core 7
103. Post RM. Mechanisms of Illness Progression in the Recurrent Affective Disorders. *Neurotox Res*. 1 nov 2010;18(3):256-71.
104. Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, Schurhoff F, Leboyer M, Etain B. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Frontiers in Bioscience*. 2013;5:845-63.
105. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 13 nov 2009;33(8):1366-71.
106. Scott J, Marwaha S, Ratheesh A, Macmillan I, Yung AR, Morriss R, et al. Bipolar At-Risk Criteria: An Examination of Which Clinical Features Have Optimal Utility for

Identifying Youth at Risk of Early Transition From Depression to Bipolar Disorders. *Schizophr Bull.* juill 2017;43(4):737-44.

107. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry.* 1 nov 2006;47(6):433-7.
108. Perlis RH, Delbello MP, Miyahara S, Wisniewski SR, Sachs GS, Nierenberg AA. Revisiting Depressive-Prone Bipolar Disorder: Polarity of Initial Mood Episode and Disease Course Among Bipolar I Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Participants. *Biological Psychiatry.* 1 oct 2005;58(7):549-53.
109. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disorders.* 2009;11(1):82-8.
110. Colom F, Vieta E. The Road to DSM-V. *PSP.* 2009;42(4):209-18.
111. Sentissi O, Popovic D, Moeglin C, Stukalin YB, Mosheva M, Vieta E, et al. Predominant polarity in bipolar disorder patients: The COPE bipolar sample. *Journal of Affective Disorders.* 1 mai 2019;250:43-50.
112. Perugi G, Madaro D, Socci C, Ruffolo G, Bemi E. Polarity of the first episode, clinical characteristics and course of 320 Bipolar I patients. *European Neuropsychopharmacology.* 1 sept 1999;9:216.
113. Kaye NS. Is Your Depressed Patient Bipolar? *J Am Board Fam Pract.* 1 juill 2005;18(4):271-81.
114. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders.* 1 oct 2005;88(2):217-33.
115. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *Journal of Affective Disorders.* 1 févr 2005;84(2):273-7.
116. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2004;110(s422):7-17.
117. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* janv 1984;41(1):72-80.
118. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *Journal of Affective Disorders.* 15 oct 2014;168:210-23.
119. Hakkarainen R, Johansson C, Kieseppä T, Partonen T, Koskenvuo M, Kaprio J, et al. Seasonal changes, sleep length and circadian preference among twins with bipolar disorder. *BMC Psychiatry.* 9 juin 2003;3(1):6.

120. Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, et al. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *Journal of Psychiatric Research*. 1 janv 1991;25(3):75-87.
121. Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychological Medicine*. nov 2007;37(11):1595-9.
122. Hunt N, Sayer H, Silverstone T. Season and manic relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1992;85(2):123-6.
123. Pignon B, Geoffroy P-A. Effet des saisons sur la sémiologie des troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 oct 2015;173(8):731-7.
124. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Vieta E, Carvalho AF. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 17 déc 2015;11:3111-25.
125. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*. 1 août 2014;164:130-8.
126. Szmulewicz A, Valerio MP, Martino DJ. Longitudinal analysis of cognitive performances in recent-onset and late-life Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*. 2020;22(1):28-37.
127. Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med*. déc 2017;47(16):2753-66.
128. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res*. janv 2017;145(1):7-16.
129. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 15 août 2014;218(1):61-8.
130. Clay H, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial Dysfunction and Pathology in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. mai 2011;29(3):311-24.
131. Versace A, Andreazza AC, Young TL, Fournier JC, Almeida JR, Stiffler RS, et al. Elevated serum measures of lipid peroxidation and abnormal prefrontal white matter in euthymic bipolar adults: toward peripheral biomarkers of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. févr 2014;19(2):200-8.
132. Aliyazicioğlu R, Kural B, Colak M, Karahan SC, Ayvaz S, Değer O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J Exp Med*. sept 2007;213(1):79-87.

133. Andreatza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LMV, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*. 1 sept 2007;41(6):523-9.
134. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 1 févr 2011;45(2):156-61.
135. BEYER JL, YOUNG R, KUCHIBHATLA M, KRISHNAN KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(4):394-409.
136. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2008;65(9):1017-32.
137. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and roadmap for future research. *Am J Psychiatry*. 1 août 2014;171(8):829-43.
138. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*. 1 août 2011;132(3):344-55.
139. Chen C-H, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2011;13(1):1-15.
140. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. *PS*. 1 févr 2009;60(2):147-56.
141. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2007;9(5):443-52.
142. Cermolacce M, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Troubles affectifs et comorbidités endocrino-métaboliques. *L'Encéphale*. 1 déc 2014;40:S33-9.
143. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. sept 2015;49(9):785-802.
144. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 5:44-52.
145. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;133(3):174-86.

146. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disorders*. 2014;16(6):652-61.
147. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 24 juill 2019.
148. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *Journal of Affective Disorders*. 1 janv 2019;242:111-22.
149. Michalak EE, Murray G, Young AH, Lam RW. Burden of Bipolar Depression. *CNS Drugs*. 1 mai 2008;22(5):389-406.
150. Magalhães PV, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust N Z J Psychiatry*. 1 nov 2012;46(11):1058-67.
151. Taylor M, Bressan RA, Pan PM, Brietzke E. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Brazilian Journal of Psychiatry*. oct 2011;33:s197-212.
152. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disorders*. 2011;13(1):87-98.
153. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 21 nov 1990;264(19):2511-8.
154. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender Differences in Prevalence, Risk, and Clinical Correlates of Alcoholism Comorbidity in Bipolar Disorder. *AJP*. 1 mai 2003;160(5):883-9.
155. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 oct 2010;168(8):584-7.
156. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt R-F, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 1 juill 2017;253:338-50.
157. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine*. 8 sept 2015;2(10):1405-19.
158. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *AJP*. 1 juin 2007;164(6):942-8.



159. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *AJP*. 1 avr 2006;163(4):716-23.
160. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros Á, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. mars 2009;194(3):204-11.
161. Asherson P, Young AH, Eich-Höchli D, Moran P, Porsdal V, Deberdt W. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Curr Med Res Opin*. août 2014;30(8):1657-72.
162. Skirrow C, Hosang GM, Farmer AE, Asherson P. An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan. *Journal of Affective Disorders*. 10 déc 2012;141(2):143-59.
163. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *Journal of Affective Disorders*. 1 juin 2002;70(1):19-26.
164. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, et al. Prevalence of Obesity and Weight Change During Treatment in Patients With Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry*. 18 juin 2002;63(6):528-33.
165. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1 févr 2011;128(3):191-8.
166. 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.
167. Enger C, Jones ME, Kryzhanovskaya L, Doherty M, McAfee AT. Risk of developing diabetes and dyslipidemia among adolescents with bipolar disorder or schizophrenia. *Int J Adolesc Med Health*. 2013;25(1):3-11.
168. Patel NC, Hariparsad M, Matias-Akthar M, Sorter MT, Barzman DH, Morrison JA, et al. Body Mass Indexes and Lipid Profiles in Hospitalized Children and Adolescents Exposed to Atypical Antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 1 juin 2007;17(3):303-11.
169. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators | *American Journal of Psychiatry*.
170. Janney CA, Fagiolini A, Swartz HA, Jakicic JM, Holleman RG, Richardson CR. Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry. *Journal of Affective Disorders*. 1 janv 2014;152-154:498-504.

171. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Romans SE. Determinants of Overweight and Obesity in Patients With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 1 juin 2001;62(6):486-91.
172. Jen A, Saunders EF, Ornstein RM, Kamali M, McInnis MG. Impulsivity, anxiety, and alcohol misuse in bipolar disorder comorbid with eating disorders. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 6 août 2013
173. Soreca I, Wallace ML, Frank E, Hasler BP, Levenson JC, Kupfer DJ. Sleep duration is associated with dyslipidemia in patients with bipolar disorder in clinical remission. *Journal of Affective Disorders*. 10 déc 2012;141(2):484-7.
174. Boudebessé C, Geoffroy P-A, Henry C, Germain A, Scott J, Lajnef M, et al. Links between sleep and body mass index in bipolar disorders: An exploratory study. *European Psychiatry*. 1 janv 2015;30(1):89-93.
175. Kelly T, Douglas L, Denmark L, Brasuell G, Lieberman DZ. The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 1 oct 2013;151(1):54-8.
176. Brochard H, Boudebessé C, Henry C, Godin O, Leboyer M, Étain B. Syndrome métabolique et troubles bipolaires : le sommeil est-il le chaînon manquant ? *L'Encéphale*. 1 déc 2016;42(6):562-7.
177. Zaghib K, Milhiet V, Jamain S, Bellivier F. Santé physique et troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 févr 2012;170(1):56-61.
178. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 mars 2009;106(11):4453-8.
179. Cordas G, Gazal M, Schuch EM, Spessato BC, Branco J, Jansen K, et al. Leptin in Depressive Episodes: Is There a Difference between Unipolar and Bipolar Depression? *NEN*. 2015;101(1):82-6.
180. Harvey AG. Sleep and Circadian Rhythms in Bipolar Disorder: Seeking Synchrony, Harmony, and Regulation. *AJP*. 1 juill 2008;165(7):820-9.
181. Fagiolini A, Chengappa KNR, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*. 2008;22(8):655-69.
182. Brochard H, Godin O, Geoffroy PA, Yeim S, Boudebessé C, Benizri C, et al. Metabolic syndrome and actigraphy measures of sleep and circadian rhythms in bipolar disorders during remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2018;138(2):155-62.
183. Rocha PMB, Neves FS, Corrêa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Comprehensive Psychiatry*. 1 oct 2013;54(7):1003-8.

184. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ, Cowperthwait CM, Hay AC, Sachs GS, et al. Sleep Disturbance in Euthymic Bipolar Patients. *J Psychopharmacol.* août 2012;26(8):1108-12.
185. Kaplan KA, Gruber J, Eidelman P, Talbot LS, Harvey AG. Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder: Does it have prognostic significance? *Journal of Affective Disorders.* 1 août 2011;132(3):438-44.
186. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *Journal of Affective Disorders.* 1 mai 2003;74(3):209-17.
187. Russo M, Mahon K, Shanahan M, Ramjas E, Solon C, Purcell SM, et al. The relationship between sleep quality and neurocognition in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders.* 15 nov 2015;187:156-62.
188. Volkert J, Kopf J, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Schiele MA, et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology.* 1 févr 2015;25(2):192-202.
189. Ng TH, Chung K-F, Ho FY-Y, Yeung W-F, Yung K-P, Lam T-H. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 1 avr 2015;20:46-58.
190. Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2015;131(2):89-99.
191. Geoffroy PA, Boudebesse C, Bellivier F, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, et al. Sleep in remitted bipolar disorder: A naturalistic case-control study using actigraphy. *Journal of Affective Disorders.* 1 avr 2014;158:1-7.
192. Steinan MK, Morken G, Lagerberg TV, Melle I, Andreassen OA, Vaaler AE, et al. Delayed sleep phase: An important circadian subtype of sleep disturbance in bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders.* 1 févr 2016;191:156-63.
193. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Medicine.* 1 juill 2000;1(3):221-9.
194. Wu M-K, Wang H-Y, Chen Y-W, Lin P-Y, Wu C-K, Tseng P-T. Significantly Higher Prevalence Rate of Asthma and Bipolar Disorder Co-Morbidity. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1 avr 2016 [cité 18 mars 2020];95(13). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998549/>
195. Fornaro M, Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders.* 1 juin 2015;178:88-97.
196. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *AJP.* 1 janv 1986;143(1):94-5.

197. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci.* 23 juill 2018
198. Paterniti S, Bisserbe J-C. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. *BMC Psychiatry.* 13 août 2013;13(1):211.
199. Scott J, Pope M. Self-Reported Adherence to Treatment With Mood Stabilizers, Plasma Levels, and Psychiatric Hospitalization. *AJP.* 1 nov 2002;159(11):1927-9.
200. Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *Journal of Affective Disorders.* 1 août 1992;25(4):261-9.
201. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand.* févr 2000;101(2):119-24.
202. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2008;23(2):95-105.
203. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *Journal of Affective Disorders.* 1 juill 2013;149(1):247-52.
204. Colom F, Vieta E, Tacchi MJ, Sánchez-Moreno J, Scott J. Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disorders.* 2005;7(s5):24-31.
205. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord.* oct 2006;8(5 Pt 2):618-24.
206. López-Castroman J, Baca-García E, Oquendo MA. Bipolar disorder: What effect does treatment adherence have on risk of suicidal behavior? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* mars 2009;2(1):42-8.
207. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 15 sept 2000;48(6):593-604.
208. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 1991;52(Suppl):28-34.
209. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2018;20(2):97-170.
210. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008;69 Suppl 5:9-15.

211. Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *Journal of Affective Disorders*. 1 sept 2010;125(1):61-73.
212. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The Lancet Psychiatry*. 1 déc 2016;3(12):1138-46.
213. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *L'Encéphale*. 1 févr 2015;41(1):93-102.
214. Tohen M. Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 1 févr 2017;20(2):95-7.
215. Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus.
216. NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder: searching for the evidence. *The Lancet Psychiatry*. 1 avr 2016;3(4):386-8.
217. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin J-M, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2 janv 2018;19(1):2-58.
218. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. juin 2016;30(6):495-553.
219. Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I, Popovic D, Mazzarini L, Martínez-Arán A, et al. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year follow-up post hoc analysis. *Acta Neuropsychiatr*. avr 2010;22(2):50-3.
220. Vieta E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 1:24-9.
221. Çuhadar D, Çam MO. Effectiveness of Psychoeducation in Reducing Internalized Stigmatization in Patients With Bipolar Disorder. *Archives of Psychiatric Nursing*. 1 févr 2014;28(1):62-6.
222. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*. 2015;17(4):349-62.

223. Reinares M, Pacchiarotti I, Solé B, García-Estela A, Rosa A, Bonnín CM, et al. A PROSPECTIVE LONGITUDINAL STUDY SEARCHING FOR PREDICTORS OF RESPONSE TO GROUP PSYCHOEDUCATION IN BIPOLAR DISORDER. *Journal of Affective Disorders*. 28 févr 2020.
224. Kallestad H, Wullum E, Scott J, Stiles TC, Morken G. The long-term outcomes of an effectiveness trial of group versus individual psychoeducation for bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 15 sept 2016;202:32-8.
225. Kopsahili I, Papadaki R, Giakoumaki SG, Tsapakis EM. 2184 – Effectiveness of group cognitive behavioral therapy (G-CBT) in bipolar affective disorder patients. *European Psychiatry*. 1 janv 2013;28:1.
226. MIKLOWITZ DJ, CHUNG B. Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Fam Process*. sept 2016;55(3):483-99.
227. Bojic S, Becerra R. Mindfulness-Based Treatment for Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Eur J Psychol*. 31 août 2017;13(3):573-98.
228. Kluwe-Schiavon B, Viola TW, Levandowski ML, Bortolotto VR, Souza LSA e, Tractenberg SG, et al. A systematic review of cognitive rehabilitation for bipolar disorder. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. déc 2015;37(4):194-201.
229. Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *Journal of Physiology-Paris*. 1 déc 2011;105(4):183-9.
230. Milhiet V, Yon L, Bellivier F. Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 nov 2012;170(9):667-73.
231. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, et al. Rapid and Sustained Antidepressant Response with Sleep Deprivation and Chronotherapy in Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. 1 août 2009;66(3):298-301.
232. Eagles JM. Light therapy and seasonal affective disorder. *Psychiatry*. 1 avr 2009;8(4):125-9.
233. Dallspezia S, Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Fulgosi MC, Gavinelli C, et al. Optimized light therapy for non-seasonal major depressive disorder: Effects of timing and season. *Journal of Affective Disorders*. 1 mai 2012;138(3):337-42.
234. Geoffroy PA, Schroder CM, Bourgin P. Light treatment in depression: An antique treatment with new insights. *Sleep Medicine Reviews*. 1 août 2018;40:218-9.
235. Wang S, Zhang Z, Yao L, Ding N, Jiang L, Wu Y. Bright light therapy in the treatment of patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 21 mai 2020;15(5):e0232798.

236. Lavoie M-P, Lam RW, Bouchard G, Sasseville A, Charron M-C, Gagné A-M, et al. Evidence of a Biological Effect of Light Therapy on the Retina of Patients with Seasonal Affective Disorder. *Biological Psychiatry*. 1 août 2009;66(3):253-8.
237. Ramirez-Mahaluf JP, Rozas-Serri E, Ivanovic-Zuvic F, Risco L, Vöhringer PA. Effectiveness of Sleep Deprivation in Treating Acute Bipolar Depression as Augmentation Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 25 févr 2020;11:70.
238. Thirthalli J, Prasad MK, Gangadhar BN. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature. *Asian Journal of Psychiatry*. 1 mars 2012;5(1):11-7.
239. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. avr 2017;15(3):359-71.
240. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*. janv 2015;172(1):41-51.
241. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *European Psychiatry*. 1 janv 2008;23(1):53-6.
242. Gold AK, Ornelas AC, Cirillo P, Caldieraro MA, Nardi AE, Nierenberg AA, et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder. *Brain Behav [Internet]*. 30 sept 2019 [cité 2 avr 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6790310/>
243. Senova S, Rabu C, Beaumont S, Michel V, Palfi S, Mallet L, et al. Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. *La Presse Médicale*. 1 déc 2019;48(12):1507-19.
244. Olin B, Jayewardene AK, Bunker M, Moreno F. Mortality and Suicide Risk in Treatment-Resistant Depression: An Observational Study of the Long-Term Impact of Intervention. *PLoS One [Internet]*. 25 oct 2012 [cité 2 avr 2020];7(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485051/>
245. McAllister-Williams RH, Sousa S, Kumar A, Greco T, Bunker MT, Aaronson ST, et al. The effects of vagus nerve stimulation on the course and outcomes of patients with bipolar disorder in a treatment-resistant depressive episode: a 5-year prospective registry. *Int J Bipolar Disorder*.. 2 mai 2020.
246. Beszlej J, Wieczorek T, Kobyłko A, Piotrowski P, Siwicki D, Weiser A, et al. Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. *Psychiatr Pol*. 31 août 2019;53(4):789-806.

247. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, Kayser S, Bräuer A, Coenen VA, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr.* juin 2017;22(3):254-7.
248. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. *N*-Acetylcysteine in Depressive Symptoms and Functionality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 27 avr 2016;77(4):457-66.
249. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* sept 2015;17(6):606-14.
250. Levine J, Cholestoy A, Zimmerman J. Possible antidepressant effect of minocycline. *Am J Psychiatry.* avr 1996;153(4):582.
251. Gonzalez R, Gonzalez SD, McCarthy MJ. Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry.* avr 2020;5(Suppl 1):72-84.
252. Netgen. Le trouble dysphorique prémenstruel: diagnostic et stratégie thérapeutique. *Revue Médicale Suisse.*
253. Pringuey D, Fakra E, Cherikh F, Bottaï T, Tible O, Maurel M, et al. Troubles affectifs: actualité des modèles chronobiologiques. *L'Encéphale.* 1 déc 2010;36:S157-66.
254. Dodd AN, Salathia N, Hall A, Kévei E, Tóth R, Nagy F, et al. Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science.* 22 juill 2005;309(5734):630-3.
255. Kleitman N. Sleep and wakefulness. Rev. and enl. ed. Chicago: University of Chicago Press; 1963.
256. Siffre M (1939-) A du texte. Hors du temps: l'expérience du 16 juillet 1962 au fond du gouffre de Scarasson par celui qui l'a vécue / Michel Siffre; préface du professeur Jacques Bourcart; introduction de M. Marcel Bleustein-Blanchet. 1963
257. Aschoff J, Fatranská M, Giedke H, Doerr P, Stamm D, Wisser H. Human circadian rhythms in continuous darkness: entrainment by social cues. *Science.* 15 janv 1971;171(3967):213-5.
258. Antony JW, Gobel EW, O'Hare JK, Reber PJ, Paller KA. Cued Memory Reactivation During Sleep Influences Skill Learning. *Nat Neurosci.* 26 juin 2012;15(8):1114-6.
259. Haynes PL, Gengler D, Kelly M. Social Rhythm Therapies for Mood Disorders: an Update. *Curr Psychiatry Rep.* 24 juin 2016;18(8):75.
260. Brown SA, Fleury-Olela F, Nagoshi E, Hauser C, Juge C, Meier CA, et al. The Period Length of Fibroblast Circadian Gene Expression Varies Widely among Human Individuals. *PLoS Biol.* oct 2005.



261. Quera-Salva M-A, Claustrat B. Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale*. 1 déc 2018;44(6):548-57.
262. Porcu A, Gonzalez R, McCarthy MJ. Pharmacological Manipulation of the Circadian Clock: A Possible Approach to the Management of Bipolar Disorder. *CNS Drugs*. oct 2019;33(10):981-99.
263. Steardo L, de Filippis R, Carbone EA, Segura-Garcia C, Verkhatsky A, De Fazio P. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Neuroglia and Circadian Rhythms. *Front Psychiatry*. 18 juill 2019.
264. Eban-Rothschild A, Bloch G. Social influences on circadian rhythms and sleep in insects. *Adv Genet*. 2012;77:1-32.
265. Marimuthu G, Chandrashekar MK. Social cues of a hipposiderid bat inside a cave fail to entrain the circadian rhythm of an emballonurid bat. *Naturwissenschaften*. 1 déc 1983;70(12):620-1.
266. Goetz F, Bishop J, Halberg F, Sothorn RB, Brunning R, Senske B, et al. Timing of single daily meal influences relations among human circadian rhythms in urinary cyclic AMP and hemic glucagon, insulin and iron. *Experientia*. 15 août 1976;32(8):1081-4.
267. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*. 1 déc 2000;14(23):2950-61.
268. Atkinson G, Coldwells A, Reilly T, Waterhouse J. A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics*. mars 1993;36(1-3):273-81.
269. Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA. Circadian phase-delaying effects of bright light alone and combined with exercise in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. janv 2002;282(1):R259-266.
270. Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, et al. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol*. juin 1994;266(6 Pt 1):E964-974.
271. Barger LK, Wright KP, Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. juin 2004;286(6):R1077-1084.
272. Folkard S, Wever RA, Wildgruber CM. Multi-oscillatory control of circadian rhythms in human performance. *Nature*. 15 sept 1983;305(5931):223-6.

273. Monk TH, Weitzman ED, Fookson JE, Moline ML, Kronauer RE, Gander PH. Task variables determine which biological clock controls circadian rhythms in human performance. *Nature*. 11 août 1983;304(5926):543-5.
274. Ashkenazi IE, Reinberg A, Bicakova-Rocher A, Ticher A. The genetic background of individual variations of circadian-rhythm periods in healthy human adults. *Am J Hum Genet*. juin 1993;52(6):1250-9.
275. Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, Andlauer P, Lévi F, Bicakova-Rocher A. Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift workers. With special reference to temperature, right and left hand grip strength. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(1):15-25.
276. Shub Y, Ashkenazi IE, Reinberg A. Differences between left- and right-hand reaction time rhythms: indications of shifts in strategies of human brain activity. *Brain Res Cogn Brain Res*. oct 1997;6(2):141-6.
277. Reinberg A. *Chronobiologie médicale, chronothérapie*. 2e édition. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2003. (Traité).
278. Apfelbaum M, Reinberg A, Nillus P, Halberg F. [Wakefulness-sleep alternation circadian rhythms during underground isolation of 7 young women]. *Presse Med*. 17 mai 1969;77(24):879-82.
279. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97-110.
280. Zee PC, Manthena P. Chapter 27 Circadian rhythm sleep disorders. In: Guilleminault C, éditeur. *Handbook of Clinical Neurophysiology* [Internet]. Elsevier; 2005. p. 327-36. (Handbook of Clinical Neurophysiology; vol. 6).
281. Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS. Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord*. mars 2008;10(2):271-5.
282. Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'Forbidden zones' for sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1 mai 1986;63(5):414-25.
283. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. *La Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):1003-9.
284. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social Zeitgebers and Biological Rhythms: A Unified Approach to Understanding the Etiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 1988;45(10):948-52.
285. Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biological Reviews*. 2004;79(3):533-56.

286. Brown SA, Kunz D, Dumas A, Westermark PO, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A, et al. Molecular insights into human daily behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 févr 2008;105(5):1602-7.
287. FORT P, JOUVET M, LÉVY P, VIOT-BLANC V. SOMMEIL. In *Encyclopædia Universalis*.
288. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. avr 2016;25(2):131-43.
289. Frank MG, Cantera R. Sleep, Clocks and Synaptic Plasticity. *Trends Neurosci*. sept 2014;37(9):491-501.
290. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*. 8 janv 2014;81(1):12-34.
291. Challet E, Turek FW, Laute M, Van Reeth O. Sleep deprivation decreases phase-shift responses of circadian rhythms to light in the mouse: role of serotonergic and metabolic signals. *Brain Res*. 3 août 2001;909(1-2):81-91.
292. van Diepen HC, Lucassen EA, Yassenkov R, Groenen I, Ijzerman AP, Meijer JH, et al. Caffeine increases light responsiveness of the mouse circadian pacemaker. *Eur J Neurosci*. nov 2014;40(10):3504-11.
293. Mistlberger RE, Landry GJ, Marchant EG. Sleep deprivation can attenuate light-induced phase shifts of circadian rhythms in hamsters. *Neurosci Lett*. 28 nov 1997;238(1-2):5-8.
294. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*. août 2010;11(8):589-99.
295. Melo MCA, Garcia RF, Linhares Neto VB, Sá MB, de Mesquita LMF, de Araújo CFC, et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 1 déc 2016;83:211-9.
296. Leibenluft E, Moul DE, Schwartz PJ, Madden PA, Wehr TA. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Research*. 1 mars 1993;46(3):213-27.
297. Barbini B, Colombo C, Benedetti F, Campori E, Bellodi L, Smeraldi E. The unipolar–bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Research*. 2 juin 1998;79(1):43-50.
298. Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 20 avr 2020;99:109831.
299. Bay-Smadja M, Rahioui H. La thérapie interpersonnelle basée sur la théorie de l'attachement. De Klerman à Bowlby. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 juill 2015;173(6):547-52.

300. Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, et al. Comparative Efficacy of Seven Psychotherapeutic Interventions for Patients with Depression: A Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. avr 2016;14(2):229-43.
301. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. juin 2011;168(6):581-92.
302. Souza LH, Salum GA, Mosqueiro BP, Caldieraro MA, Guerra TA, Fleck MP. Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: A pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 15 mars 2016;193:373-80.
303. Lampe L, Coulston CM, Berk L. Psychological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013;(443):24-37.
304. Reynolds CF, Dew MA, Martire LM, Miller MD, Cyranowski JM, Lenze E, et al. Treating Depression to Remission in Older Adults: A Controlled Evaluation of Combined Escitalopram with Interpersonal Psychotherapy versus Escitalopram with Depression Care Management. *Int J Geriatr Psychiatry*. nov 2010;25(11):1134-41.
305. Cooper Z, Allen E, Bailey-Straebler S, Basden S, Murphy R, O'Connor ME, et al. Predictors and moderators of response to enhanced cognitive behaviour therapy and interpersonal psychotherapy for the treatment of eating disorders. *Behav Res Ther*. sept 2016;84:9-13.
306. Bozzatello P, Bellino S. Combined therapy with interpersonal psychotherapy adapted for borderline personality disorder: A two-years follow-up. *Psychiatry Research*. 30 juin 2016;240:151-6.
307. Cuijpers P, Donker T, Weissman MM, Ravitz P, Cristea IA. Interpersonal Psychotherapy for Mental Health Problems: A Comprehensive Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1 juill 2016;173(7):680-7.
308. Markowitz JC, Choo T-H, Neria Y. Do Acute Benefits of Interpersonal Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder Endure? *Can J Psychiatry*. janv 2018;63(1):37-43.
309. Scocco P, Toffol E. Psychothérapie interpersonnelle de groupe : une revue de littérature. *smq*. 2008;33(2):105-31.
310. Mulcahy R, Reay RE, Wilkinson RB, Owen C. A randomised control trial for the effectiveness of group interpersonal psychotherapy for postnatal depression. *Arch Womens Ment Health*. 1 avr 2010;13(2):125-39.
311. Johnson JE, Zlotnick C. A pilot study of group interpersonal psychotherapy for depression in substance-abusing female prisoners. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1 juin 2008;34(4):371-7.

312. Nusrat H, Zehra N, Amir B, Nasim C, tayyeba K, Shehla Z, et al. Group interpersonal psychotherapy for maternal depression an exploratory randomized control trial.
313. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdeli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, et al. Group Interpersonal Psychotherapy for Depression in Rural Uganda: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 18 juin 2003;289(23):3117-24.
314. Levkovitz Y, Shahar G, Nativ G, Hirschfeld E, Treves I, Krieger I, et al. Group interpersonal psychotherapy for patients with major depression disorder – pilot study. *Journal of Affective Disorders*. 1 nov 2000;60(3):191-5.
315. Li Y, Roslan S bt, Ahmad NA binti, Omar Z binti, Zhang L. Effectiveness of group interpersonal psychotherapy for decreasing aggression and increasing social support among Chinese university students: A randomized controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 15 mai 2019;251:274-9.
316. FRANK E, RITCHEY FC, LEVENSON JC. Is Interpersonal Psychotherapy Infinitely Adaptable? A Compendium of the Multiple Modifications of IPT. *Am J Psychother*. 2014;68(4):385-416.
317. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2005;62(9):996-1004.
318. Swartz HA, Levenson JC, Frank E. Psychotherapy for bipolar II disorder: The role of interpersonal and social rhythm therapy. *Professional Psychology: Research and Practice*. avr 2012;43(2):145-53.
319. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. [Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)]. *Encephale*. déc 2010;36 Suppl 6:S206-217.
320. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. "Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT) ou Thérapie Inter Personnelle et d'Aménagement des Rythmes Sociaux (TIPARS)" p 512-526, In BOURGEOIS ML, GAY C, HENRY C, MASSON M : "Les Troubles Bipolaires", Lavoisier Médecine Sciences Ed, Paris, 2014, pp 620.
321. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *The American Journal of Psychiatry*. 1987;144(2):201-4.
322. Jauhar P, Weller MPI. Psychiatric Morbidity and Time Zone Changes: A Study of Patients from Heathrow Airport. *The British Journal of Psychiatry*. mars 1982;140(3):231-5.
323. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, et al. Stressful Life Events and Social Rhythm Disruption in the Onset of Manic and Depressive Bipolar Episodes: A Preliminary Investigation. *Arch Gen Psychiatry*. 1 août 1998;55(8):702-7.

324. Gindre C, Swendsen J. Stress quotidien, routines et spectre bipolaire. *L'Encéphale*. 1 juin 2010;36:D92-6.
325. Boland EM, Bender RE, Alloy LB, Conner BT, LaBelle DR, Abramson LY. Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders: An examination of social rhythm sensitivity. *Journal of Affective Disorders*. 1 août 2012;139(3):264-72.
326. Shen GH, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord*. juin 2008;10(4):520-9.
327. Salvatore P, Ghidini S, Zita G, De Panfilis C, Lambertino S, Maggini C, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. mars 2008;10(2):256-65.
328. Greenberg S, Rosenblum KL, McInnis MG, Muzik M. The role of social relationships in bipolar disorder: A review. *Psychiatry Research*. 30 oct 2014;219(2):248-54.
329. Duarte Faria A, Cardoso T de A, Campos Mondin T, Souza LD de M, Magalhaes PV da S, Patrick Zeni C, et al. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *Journal of Affective Disorders*. 1 nov 2015;186:145-8.
330. Moon J-H, Cho C-H, Son GH, Geum D, Chung S, Kim H, et al. Advanced Circadian Phase in Mania and Delayed Circadian Phase in Mixed Mania and Depression Returned to Normal after Treatment of Bipolar Disorder. *EBioMedicine*. 1 sept 2016;11:285-95.
331. Shear MK, Randall J, Monk TH, Ritenour A, Tu X, Frank E, et al. Social rhythm in anxiety disorder patients. *Anxiety*. 1994;1(2):90-5.
332. Moss TG, Carney CE, Haynes P, Harris AL. Is daily routine important for sleep? An investigation of social rhythms in a clinical insomnia population. *Chronobiol Int*. févr 2015;32(1):92-102.
333. Margraf J, Lavalley K, Zhang X, Schneider S. Social Rhythm and Mental Health: A Cross-Cultural Comparison. *PLoS One* [Internet]. 8 mars 2016 [cité 29 mai 2020];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783111/>
334. Levenson JC, Wallace ML, Anderson BP, Kupfer DJ, Frank E. Social rhythm disrupting events increase the risk of recurrence among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2015;17(8):869-79.
335. Rothschild AJ. Manic-depressive illness: By Frederick K. Goodwin and Kay Redfield Jamison. New York, Oxford University Press, 1990 (\$65.00), 938 pp. *General Hospital Psychiatry*. 1 janv 1992;14(1):77-9.
336. Zubin J, Spring B. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. avr 1977;86(2):103-26.

337. Swartz HA, Frank E, Frankel DR, Novick D, Houck P. Psychotherapy as monotherapy for the treatment of bipolar II depression: a proof of concept study. *Bipolar Disorders*. 2009;11(1):89-94.
338. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, et al. Psychosocial Treatments for Bipolar Depression: A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*. 1 avr 2007;64(4):419-26.
339. Swartz HA, Frank E, Cheng Y. A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disorders*. 2012;14(2):211-6.
340. Frank E. Interpersonal and social rhythm therapy: A means of improving depression and preventing relapse in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychology*. 2007;63(5):463-73.
341. Frank E, Hlastala S, Ritenour A, Houck P, Xin Ming Tu, Monk TH, et al. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: Results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*. 15 juin 1997;41(12):1165-73.
342. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The Role of Interpersonal and Social Rhythm Therapy in Improving Occupational Functioning in Patients With Bipolar I Disorder. *Am J Psychiat*. déc 2008;165(12):1559-65.
343. Hlastala SA, Frank E. Adapting interpersonal and social rhythm therapy to the developmental needs of adolescents with bipolar disorder. *Development and Psychopathology*. déc 2006;18(4):1267-88.
344. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depression and Anxiety*. 2010;27(5):457-64.
345. Inder ML, Crowe MT, Luty SE, Carter JD, Moor S, Frampton CM, et al. Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2015;17(2):128-38.
346. Frías Á, Palma C, Farriols N. Psychosocial interventions in the treatment of youth diagnosed or at high-risk for pediatric bipolar disorder: A review of the literature. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 1 juill 2015;8(3):146-56.
347. Hoberg AA, Vickers KS, Ericksen J, Bauer G, Kung S, Stone R, et al. Feasibility Evaluation of an Interpersonal and Social Rhythm Therapy Group Delivery Model. *Archives of Psychiatric Nursing*. 1 déc 2013;27(6):271-7.
348. Hoberg et al. Implementing Interpersonal and Social Rhythm Therapy for Mood Disorders Across a Continuum of Care | *Psychiatric Services*

349. Macheiner T, Skavantzios A, Pilz R, Reininghaus EZ. A meta-analysis of adjuvant group-interventions in psychiatric care for patients with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 1 nov 2017;222:28-31.
350. Hoberg AA, Ponto J, Nelson PJ, Frye MA. Group Interpersonal and Social Rhythm Therapy for Bipolar Depression. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2013;49(4):226-34.
351. Bouwkamp et al. Interpersonal and Social Rhythm Group Therapy for Patients with Bipolar Disorder
352. Haynes PL, Ancoli-Israel S, McQuaid J. Illuminating the Impact of Habitual Behaviors in Depression. *Chronobiology International*. 1 janv 2005;22(2):279-97.
353. Hirakawa H, Terao T. Modified interpersonal and social rhythm therapy via modulation of ambient light. *Bipolar Disorders*. 2019;21(6):564-564.
354. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Goodpaster BH, Kupfer DJ. Chronotype and Body Composition in Bipolar Disorder. *Chronobiology International*. 1 janv 2009;26(4):780-8.
355. Lavigne B. Adaptation de la TIPARS à un groupe ambulatoire de patients bipolaires. 8 sept 2015.
356. Bugge C, Williams B, Hagen S, Logan J, Glazener C, Pringle S, et al. A process for Decision-making after Pilot and feasibility Trials (ADePT): development following a feasibility study of a complex intervention for pelvic organ prolapse. *Trials*. 25 oct 2013;14:353.
357. Herzog P, Lauff S, Rief W, Brakemeier E. Assessing the unwanted: A systematic review of instruments used to assess negative effects of psychotherapy. *Brain Behav*. 24 oct 2019.
358. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ*. 29 mai 1993;306(6890):1437-40.
359. Sajatovic M, Chen P, Young RC. Chapter Nine - Rating Scales in Bipolar Disorder. In: Tohen M, Bowden CL, Nierenberg AA, Geddes JR, éditeurs. *Clinical Trial Design Challenges in Mood Disorders* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2015. p. 105-36.
360. Favre S, Aubry J-M, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G. [Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS)]. *Encephale*. déc 2003;29(6):499-505.
361. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophrenia Research*. 1 mars 2008;100(1):53-9.



362. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1 mai 1989;28(2):193-213.
363. Smith MT, Wegener ST. Measures of sleep: The Insomnia Severity Index, Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale, Pittsburgh Sleep Diary (PSD), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care & Research*. 2003;49(S5):S184-96.
364. Burgess C, Miller C, Franz A, Abel EA, Gyulai L, Osser D, et al. Practical lessons learned for assessing and treating bipolar disorder via telehealth modalities during the COVID-19 pandemic. *Bipolar Disord*. 1 juill 2020;
365. Stefana A, Youngstrom EA, Chen J, Hinshaw S, Maxwell V, Michalak E, et al. The COVID-19 pandemic is a crisis and opportunity for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*.
366. Rajkumar RP. Bipolar disorder, COVID-19, and the risk of relapse. *Bipolar Disord*. 8 juin 2020;
367. Li S, Zhang Y. Mental healthcare for psychiatric inpatients during the COVID-19 epidemic. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100216.
368. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. avr 1979;134:382-9.

## VIII. 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.



## Résumé

Le trouble bipolaire est une maladie chronique caractérisée par la récurrence d'épisodes thymiques. La théorie biopsychosociale du trouble bipolaire intègre des anomalies au niveau neurobiologique ainsi que des dysfonctionnements interpersonnels. Les thérapies actuelles incluent d'une part les traitements médicamenteux et d'autre part les psychothérapies. La thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux a démontré son efficacité dans le trouble bipolaire. Elle s'inspire de la thérapie interpersonnelle qui a pour objectif d'améliorer les dysfonctionnements interpersonnels et de la thérapie des rythmes sociaux qui prend en charge les dysrégulations des rythmes biologiques rencontrés dans le trouble. Pratiquée dans un format de groupe, elle permet de diminuer la symptomatologie dépressive et de réduire la fréquence des récurrences. Cette étude, réalisée sur 6 patients, a pour but d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la TIPARS en groupe en visioconférence. Bien que la puissance de l'étude soit réduite du fait d'un faible nombre de participants, celle-ci retrouve des résultats prometteurs en termes de faisabilité et d'acceptabilité. Bien que les seuils de significativité n'aient pas été atteints, les résultats suggèrent également une efficacité sur la symptomatologie du trouble bipolaire, sur le sommeil et sur l'amélioration des relations interpersonnelles. Ainsi, il semble intéressant de confirmer ces résultats par des études réalisées sur de plus grandes populations. Si ces résultats sont reproduits, la TIPARS en groupe en visioconférence pourrait être une thérapie réalisable auprès de patients bipolaires rencontrant des difficultés d'accès aux soins, que cela soit dû à des conditions géographiques ou à des conditions sanitaires mettant à mal les prises en charges habituelles.

## Abstract

Bipolar disorder is a chronic illness characterized by recurrent thymic episodes. The biopsychosocial theory of bipolar disorder integrates anomalies at the neurobiological level as well as interpersonal dysfunctions. Current therapies include both medication and psychotherapy. Interpersonal therapy and social rhythm management therapy have proven to be effective in bipolar disorder. It is inspired by interpersonal therapy, which aims to improve interpersonal dysfunctions, and social rhythm therapy, which deals with the dysregulation of biological rhythms encountered in the disorder. Practiced in a group format, it helps to decrease depressive symptomatology and reduce the frequency of recurrence. This study, carried out on 6 patients, aims to evaluate the feasibility and acceptability of TIPARS in a group videoconference format. Although the power of the study is reduced due to the small number of participants, the study shows promising results in terms of feasibility and acceptability. Although significance thresholds were not reached, the results also suggest effectiveness on the symptomatology of bipolar disorder, on sleep and on improving interpersonal relationships. Thus, it seems interesting to confirm these results with studies carried out on larger populations. If these results are replicated, TIPARS in videoconferencing groups could be a feasible therapy for bipolar patients with difficulties in accessing care, whether due to geographical conditions or health conditions that interfere with usual care.