



**HAL**  
open science

# Conséquences psychiques et physiques du tabagisme et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes de patients fumeurs et anciens fumeurs

Julien Buzer

## ► To cite this version:

Julien Buzer. Conséquences psychiques et physiques du tabagisme et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes de patients fumeurs et anciens fumeurs. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03521413

**HAL Id: dumas-03521413**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03521413>**

Submitted on 11 Jan 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julien BUZER

Le 5 Mai 2021

Conséquences psychiques et physiques du tabagisme  
et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de  
trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes  
de patients fumeurs et anciens fumeurs

Directeur de thèse : Monsieur le Pr. Sébastien GUILLAUME

JURY

Président : Pr. Sébastien GUILLAUME

Assesseurs :

- Pr. Philippe COURTET
- Pr. Jorge LOPEZ CASTROMAN
- Dr. Hélène RIGOLE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

## **THESE**

Pour obtenir le titre de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julien BUZER

Le 5 Mai 2021

Conséquences psychiques et physiques du tabagisme  
et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de  
trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes  
de patients fumeurs et anciens fumeurs

Directeur de thèse : Monsieur le Pr. Sébastien GUILLAUME

#### JURY

Président : Pr. Sébastien GUILLAUME

Assesseurs :

- Pr. Philippe COURTET
- Pr. Jorge LOPEZ CASTROMAN
- Dr. Hélène RIGOLE

**ANNEE UNIVERSITAIRE**  
**2020 - 2021**  
**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINTE AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean- Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

## Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

## Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

1<sup>re</sup> classe :

---

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

1<sup>re</sup> classe :

---

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

## **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

## **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Maitres de Conférences des Universités

##### Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

##### Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

---

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 -  
 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI EI Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Sébastien GUILLAUME d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et pour votre aide toute au long de sa rédaction.

A Monsieur le Professeur Philippe COURTET pour son accompagnement durant mon DES de psychiatrie.

A Madame le Docteur Hélène RIGOLE d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour votre accueil dans votre service d'addictologie de St Eloi. Ces 6 mois ont été riches d'enseignements et ont inspiré ce travail.

A Monsieur le Professeur Jorge CASTROMAN de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A mes parents, qui m'ont tout donné et ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Chez qui je trouvais refuge quand le moral n'était plus au beau fixe durant ce parcours étudiant.

A Olivier, mon petit frère qui a toujours été d'un grand soutien. Merci pour tous ces bons moments partagés, les vacances en Ecosse, au Japon, les tours de VTT, les road trip *bikepacking* interminables dans les Cévennes et autour de l'Hérault.

A mes grands-parents, Josette, Michel et Claude et à ma regrettée grand-mère Danièle pour leur affection inépuisable et leur soutien.

Aux amis

A Pierre et Kévin les copains de l'externat avec qui j'ai traversé ces années de fac et de stage hospitalier sans voir le temps passer.

Merci à toi Bastien et à ta famille qui s'agrandie depuis peu. Tu es finalement devenu le « Great Teacher » et le meilleur papa. Merci à Cathy, ta maman pour la relecture de cette thèse.

A David pour ton aide dans la rédaction de cette thèse, pour ton œil expert en matière de statistiques et ton amour des choses « carrés ». Merci pour ces séjours détentes et sport à Aramunt et Porté.

Charles et Chrys, avec qui j'ai fait mes armes de jeune psychiatre à Thuir, un très bon premier semestre passé en votre compagnie.

Les internes de Doumergue et Carémeau, et Olivia, ma co-interne de l'USIP, pour ce semestre partagé et nos entretiens à deux mémorables.

A ma 2<sup>ème</sup> coloc Thuirinoise, Victor, Lionel et Sylvie. On aura bien profité de ce semestre dans les P.O. entre soirée perpignanaise, journée playstation et descente en luge nocturne.

A Claire ma coloc de Perpignan, j'aurais tout essayé mais la TCC d'exposition au poil dans le lavabo n'aura pas été efficace sur toi.

Aux co-internes du stage d'Addictologie de St Eloi, Guillaume, Anaëlle, Maryse et Maria. Beaucoup d'émotions dans ce stage, de bonnes rigolades et des situations cliniques (ou non) qui me réveillent encore la nuit.

A ma collègue de la Traversière et amie, Eléonore, pour ton aide durant ce semestre et ta bonne humeur.

Aux rencontres de fin d'internat, mes colocs du Mas Careiron avec qui j'ai affronté cette période si particulière de couvre-feu et de confinement bien à l'abri à la campagne.

A mes Séniors et chefs qui m'ont montré la voie durant ces huit semestres d'internat de psychiatrie.

Et enfin aux patients auprès de qui s'est fait tout mon apprentissage de la médecine et sans qui ce travail ne serait pas possible.

# Sommaire

Remerciements .....	19
Introduction .....	23
Revue de la littérature : Tabac et troubles bipolaires .....	24
1. Données épidémiologiques actuelles sur le tabagisme. ....	24
En France .....	24
Dans le monde .....	27
2. Prévalence du tabagisme et facteurs sociodémographiques dans la population des patients bipolaires.....	28
3. Conséquences du tabagisme sur l'évolution du trouble bipolaire : .....	29
Durée et fréquences des hospitalisations .....	29
Effets du tabagisme sur l'humeur .....	30
Suicide et tentatives de suicides .....	31
4. Comorbidités.....	32
Comorbidités psychiatriques : .....	32
Comorbidités somatiques : .....	38
Effets du tabac sur les traitements psychotropes .....	39
5. Sevrage tabagique : .....	40
Difficultés du sevrage chez le patient bipolaire .....	40
Les traitements médicamenteux du sevrage .....	41
Adaptation du traitement psychotrope .....	43
Les traitements psychothérapeutiques .....	43
Conséquences psychiques et physiques du tabagisme et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes de patients fumeurs et anciens fumeurs.....	44
1. Objectif de l'étude : .....	44
2. Matériel et méthode : .....	46
Echantillon : .....	46
Données cliniques : .....	46
Analyses statistiques : .....	47
3. Résultats : .....	48
4. Discussion : .....	56
Forces et limites : .....	60
Perspectives : .....	61
	21

5. Conclusion : .....	62
Références .....	63
Etudes de cas .....	70
1. Mme G. : Rechute sur nombreuses hospitalisations .....	70
2. M. R. : Rechutes lors d'épisodes dépressifs .....	72
3. M. B. : Les polyconsommations .....	75
Abréviations .....	78
Table des illustrations .....	80
Résumé .....	83

## Introduction

Le tabagisme est un problème majeur dans la population des patients psychiatriques. La prévalence du tabagisme chez les personnes souffrant de troubles psychiatriques est deux à trois fois plus élevée qu'en population générale. Aux Etats-Unis, Presque la moitié des paquets de cigarettes (44,3%) vendues sur le marché sont consommées par des patients souffrant de pathologies psychiatriques [40].

Responsable notamment de troubles cardio-vasculaires, de maladies respiratoires chroniques, de pathologies cancéreuses, le tabagisme est l'une des causes de morbi-mortalité principale dans la population mondiale. La consommation réduit l'espérance de vie de tous les fumeurs. Chez les patients psychiatriques, les maladies cardio-vasculaires sont une des principales causes de décès et leur espérance de vie pourrait être réduite de 25 ans à cause du tabac [16].

Le tabac a également des effets neuropsychiatriques qui ont une influence sur l'évolution des troubles psychiatriques et sur les traitements prescrits.

Il est alors essentiel d'évaluer précisément les effets du tabagisme chronique tant sur le plan physique que psychiatrique afin d'informer et de proposer à ces patients une prise en charge adaptée.

J'ai décidé, sous la supervision du Pr Sébastien Guillaume et grâce à l'aide du centre expert bipolaire du CHU Lapeyronie de Montpellier, de consacrer ce travail de thèse aux patients souffrant de trouble bipolaire.

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur chronique caractérisé par l'alternance d'épisodes dépressifs, maniaques ou hypomaniaques et euthymiques [14]. Le but des traitements et des soins en psychiatrie est de permettre au patient de retrouver une stabilité de l'humeur : c'est-à-dire, garder un état d'euthymie grâce à des interventions médicamenteuses, d'éducation thérapeutique et d'hygiène de vie [13].

Nous étudierons ici les conséquences que peut avoir le tabagisme sur le trouble de l'humeur et les comorbidités psychiatriques et somatiques qui lui sont associées. Pour cela nous avons mené une étude observationnelle sur la cohorte de patient FACE-BD afin de dégager quelle est la charge physique et psychiatrique ajouté par le tabagisme sur le trouble bipolaire.

# Revue de la littérature : Tabac et troubles bipolaires

## 1. Données épidémiologiques actuelles sur le tabagisme.

En France

En Mai 2020 santé publique France publie les données épidémiologiques sur la situation et les effets des programmes de préventions et de lutte contre le tabagisme.

En 2015 le tabagisme était encore responsable de 75 000 décès en France soit 13% des décès. La même année 250 000 séjours hospitaliers pour pathologies cardio-vasculaires sont attribués au tabac, soit 21% des hospitalisations en cardiologie [5 ;37].

Les résultats du Plan National de Réduction Tabagisme (PNRT) qui s'est déroulé de 2014 à 2019 ont ainsi été estimés par le Baromètre de Santé publique France de Janvier à Juin 2019. Le PNRT a permis la mise en place de mesures de prévention dont l'augmentation du prix des paquets de tabac, le plan marketing « mois sans tabac » depuis 2016, les paquets neutres rendus obligatoires depuis 2017, le remboursement des traitements de substitution nicotinique (TSN) augmenté à 150 euros et l'autorisation de prescription des TSN par les chirurgiens-dentistes, les kinésithérapeutes et les infirmiers diplômés d'état.

Il apparaît dans l'étude une nette diminution de la prévalence du tabagisme entre 2014 et 2019 avec une baisse de 3,9 points (passant de 34,3% à 30,4%) ainsi qu'une baisse du tabagisme quotidien de 4,3 points (28,5% à 24%). Cette diminution fait suite à une stagnation de la prévalence depuis l'an 2000 (*cf.* Figure 1 : Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe parmi les 18-75 ans, France, 2000-2019). La prévalence des ex-fumeurs n'a pas changé sur cette période (32%). La part des personnes n'ayant jamais fumé a augmenté de 33,7% à 37,7% [50].

(*cf.* Figure 2 : Statut tabagique des 18-75 ans en France, évolution 2014-2019)

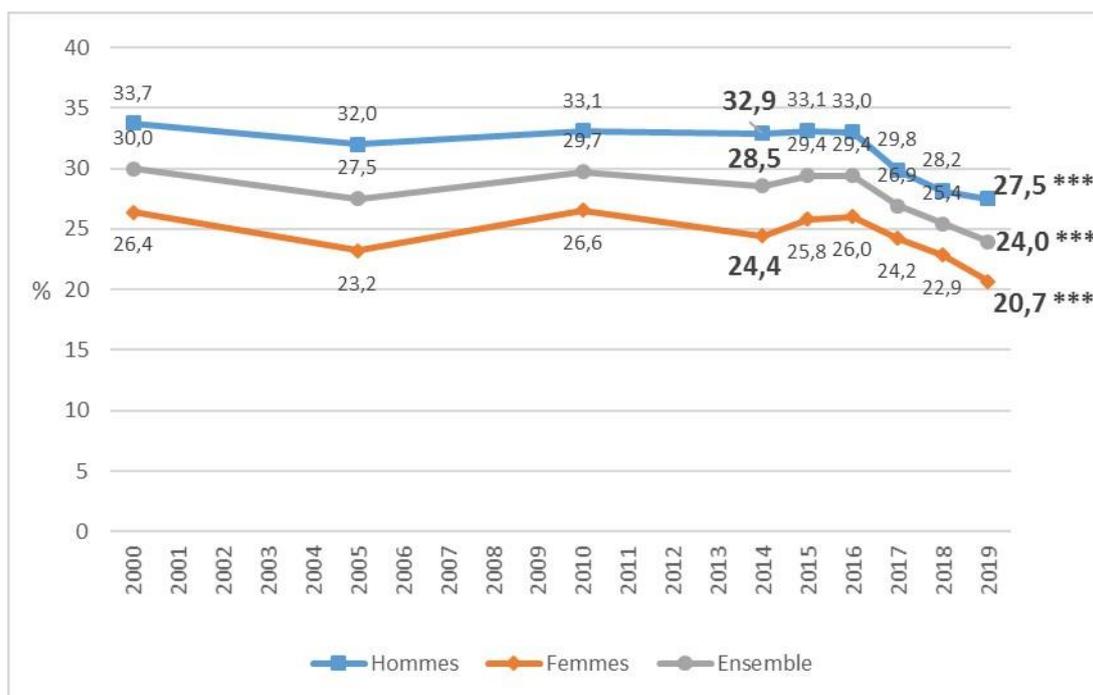


Figure 1 : Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe parmi les 18-75 ans, France, 2000-2019

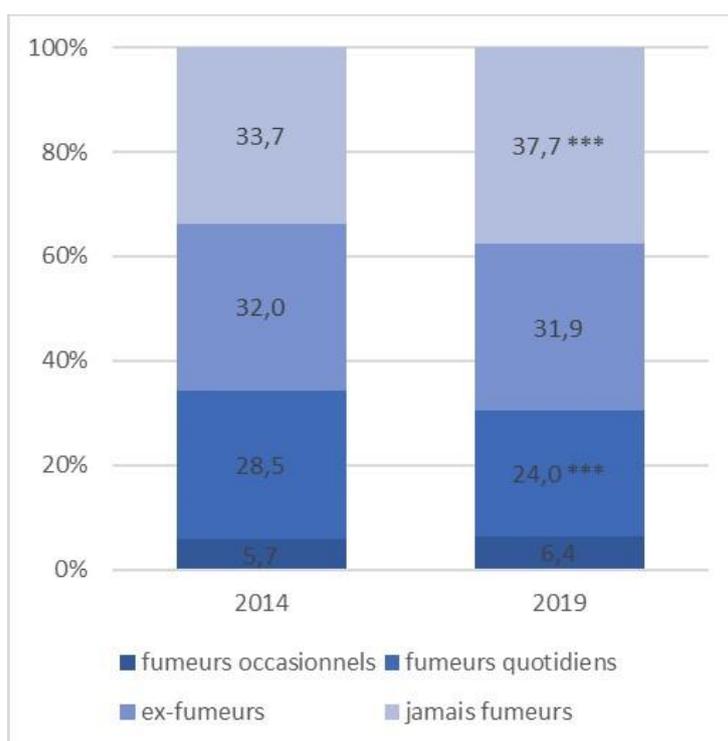


Figure 2 : Statut tabagique des 18-75 ans en France, évolution 2014-2019

L'objectif de diminution du tabagisme quotidien fixé à 10% au début du PNRT a été dépassé (baisse de 16%). Cependant la prévalence de tabagisme total reste encore élevée en France comparé à d'autres pays européen et anglo-saxons. Encore un quart des français déclarait être fumeur en 2019. De plus il persiste une différence significative de prévalence du tabagisme quotidien en fonction des inégalités sociales [37 ;50].

Le Baromètre de Santé publique en 2017 rapportait les caractéristiques socio-démographiques de la population des fumeurs. Il apparait que les fumeurs sont plus fréquemment des hommes jeunes (< 55ans), au chômage (13% contre 7,3% des non-fumeurs), et ont deux fois plus de problèmes financiers comparé aux non-fumeurs [37 ;42].

Les fumeurs présentent une moins bonne santé mentale, avec plus d'épisodes dépressifs caractérisés (EDC), des troubles anxieux plus fréquents et des troubles du sommeil plus importants comparés aux non-fumeurs. Ils consomment également plus souvent d'autres substances psychoactives dont l'alcool (33,7% contre 18,8% chez les non-fumeurs) et le cannabis (16% contre 1,1%) [42].

## Dans le monde

Parmi les substances psychoactives le tabac est une des substances les plus addictives, avec un risque de dépendance supérieur à l'alcool, la cocaïne ou le cannabis. Associé à ses effets cancérogènes et cardio-vasculaires il se classe comme la première cause mondiale de mortalité évitable. La moitié des fumeurs décèderont des conséquences du tabagisme.

Le tabagisme est responsable de 8 millions de décès par an dans le monde en 2017, dont environ 7 millions de fumeurs ou anciens fumeurs et 1 million de non-fumeurs exposés au tabagisme passif. Ce chiffre tend à augmenter malgré la diminution globale des consommations car les effets nocifs notamment cancérogènes peuvent s'exprimer plusieurs années après.

Les chiffres du dernier rapport de l'OMS de Décembre 2019 montrent une diminution de la prévalence depuis l'an 2000 (33,3%). Tout sexe confondu, la prévalence a diminué en 2015 de presque un quart (24,9%) (cf. Figure 3: Prévalence globale du tabagisme selon le sexe).

Les mesures de lutte contre le tabagisme prises par l'OMS montrent une efficacité sur la population mondiale [68].

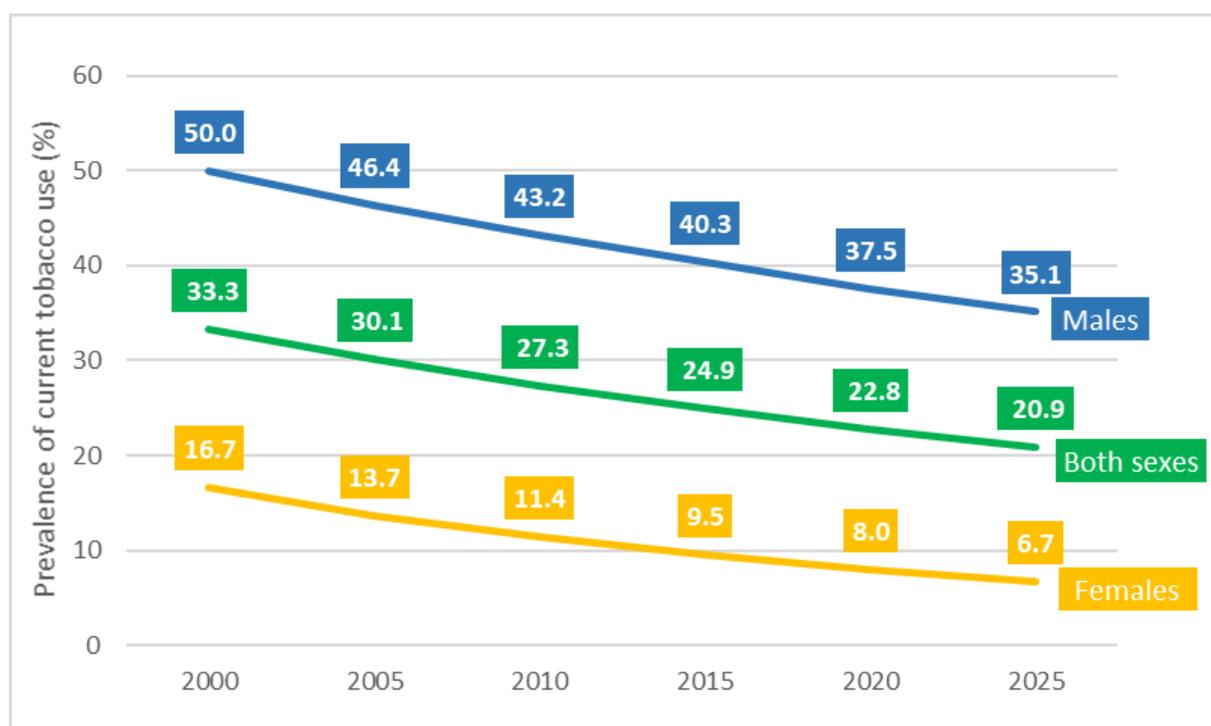


Figure 3: Prévalence globale du tabagisme selon le sexe

## 2. Prévalence du tabagisme et facteurs sociodémographiques dans la population des patients bipolaires

Parmi les troubles psychiques chroniques, la prévalence du trouble bipolaire est estimée à 2,4% de la population mondiale. Cette forte prévalence le classe parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'OMS [51].

De nombreuses comorbidités peuvent apparaître ou coexistent lors de l'apparition du trouble, elles retardent souvent le diagnostic, compliquent la prise en charge et assombrissent le pronostic. Parmi toutes les comorbidités, les addictions font partie des plus fréquentes dans le trouble bipolaire suivi des troubles anxieux, des troubles de personnalité et des troubles déficitaires de l'attention.

La prévalence des abus et dépendance à des substances pour les patients souffrant de troubles bipolaires sont de 42% pour l'alcool, 20% pour le cannabis et 17% pour les autres substances. Une méta-analyse montre que les hommes ont plus de risque d'abus et de dépendance vie entière. De plus la comorbidité trouble bipolaire et abus de substance est associée à un âge d'apparition de la maladie plus précoce et à un nombre plus élevé d'hospitalisations [33].

On compte 3 fois plus de fumeur chez les patients bipolaires que dans la population générale. Parmi les troubles psychiatriques chroniques, la prévalence de l'association entre tabagisme et trouble bipolaire se situe entre celle de la dépression unipolaire et de la schizophrénie. Dans le trouble bipolaire le tabagisme actif est moins fréquent que dans la schizophrénie et plus que dans la dépression unipolaire. Les patients bipolaires présentent une plus forte dépendance à la nicotine [36].

Ainsi le tabagisme est très présent chez les patients souffrant de troubles bipolaires. En plus d'affecter le pronostic de la maladie il augmente également la morbidité et la mortalité. Il convient donc de le repérer rapidement et le prendre en charge de manière adaptée.

### 3. Conséquences du tabagisme sur l'évolution du trouble bipolaire :

#### Durée et fréquences des hospitalisations

Le tabagisme actif a une influence sur la qualité de vie. Un des critères principaux de qualité de vie chez les patients souffrant de maladie chronique est le temps passé à l'hôpital sur une année ou le nombre de réadmission à l'hôpital.

Une étude prospective américaine qui a suivi 5439 patients sur 5 ans retrouve une augmentation des réadmissions en hôpital psychiatrique pour les patients fumeurs par rapport aux patients non-fumeur. Pour les patients bipolaires les admissions sont 1,4 fois plus fréquentes à un an [38].

*Dodd et al.*, 2010 [17], ont réalisé une étude prospective sur 2 ans. Sur la période de 2 ans, les fumeurs passent plus de temps hospitalisés et ont des scores plus mauvais sur les échelles de gravité des symptômes (*CGI-Depression and CGI-Overall*).

La cohorte STEP-BD, menée de 1999 à 2005 aux États-Unis, montre également qu'une comorbidité addictive, vie entière et toute substance confondue, diminue le fonctionnement général des patients et altère ainsi la qualité de vie. Une première analyse à 2000 patients retrouvait 31,2% de fumeurs dans l'échantillon. Les patients fumeurs sont plus souvent des hommes avec un niveau socio-économique plus faible [66].

Il existe une association entre l'apparition des premiers épisodes thymiques durant l'adolescence (entre 13 et 18 ans) et un plus grand risque de développer une pathologie addictive. De plus, l'âge jeune d'apparition des troubles est associé à de moins grandes périodes de rémission, altérant aussi la qualité de vie.

Pour le tabac, l'étude STEP-BD retrouve une forte association entre les conduites suicidaires, l'impulsivité et le tabagisme. Cette association est également retrouvée dans d'autres études. Néanmoins STEP-BD ne retrouve pas de relation entre la survenue et la gravité des épisodes thymiques et le tabagisme.

Elle relève ainsi l'importance du repérage et du traitement de cette comorbidité. Une analyse intermédiaire de cette cohorte retrouve que seulement un nombre restreint de patients atteints de comorbidité addictive se voit prescrire un traitement adapté pour la dépendance [9].

Une autre étude menée dans une population de patients brésiliens montre que les patients bipolaires et fumeurs actifs présentent une durée plus longue de la maladie, une durée des troubles non traités plus longue, des symptômes maniaques plus sévères, plus d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur et plus de troubles d'usage de substance.

Une seconde analyse dimensionnelle qui inclut le nombre de cigarette par jour chez les fumeurs montre une corrélation avec l'âge d'apparition de la maladie, la durée de la maladie et l'association avec un trouble panique [44].

Les patients bipolaires fumeurs ont 2,5 fois plus de risque d'être dépendants à la nicotine et parmi eux, ceux dépendants à la nicotine ont 1,3 fois plus de risque de présenter des symptômes psychotiques [21].

## Effets du tabagisme sur l'humeur

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur caractérisé par l'alternance d'épisodes dépressifs et d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (DSM-V) [14]. De nombreux facteurs environnementaux peuvent déclencher ou avoir des effets sur ces épisodes. La consommation ou le sevrage de toxiques est un facteur de risque clairement identifié de virage de l'humeur.

Le tabac, et plus particulièrement la nicotine, influe sur l'humeur et les fonctions cognitives. Sa consommation stimule et provoque une sensation de plaisir, elle réduit l'anxiété et le stress. Ainsi les fumeurs peuvent réguler leur humeur et leur niveau de stress sur la journée. Son action psychostimulante permet une meilleure efficacité dans certaines tâches de concentration et de mémorisation à court terme. Ces propriétés entraînent un comportement d'automédication [2].

Ce comportement d'automédication est retrouvé chez les adolescents qui débutent la consommation. La dysrégulation émotionnelle et la fréquence d'humeurs négatives favorisent l'augmentation du tabagisme dans cette population. L'automédication à visée de régulation émotionnelle comme motivation du tabagisme est un facteur de risque de passage à une consommation chronique [67].

Ainsi par renforcement positif, le fumeur aura tendance à augmenter sa consommation de cigarette pour diminuer les sensations et émotions désagréables liées à l'épisode dépressif. Ce conditionnement opérant est un des mécanismes de l'addiction [2].

L'effet du tabac sur l'humeur serait lié à l'effet d'inhibition des Monoamines oxydases A et B (MAOA et B) par les produits des acétaldéhydes contenus dans la fumée de cigarette.

Les MAO interviennent dans le métabolisme des monoamines endogènes dont la dopamine, la sérotonine et la norépinéphrine au niveau du système nerveux central. L'inhibition des MAO renforce la dépendance à la nicotine par augmentation de la transmission dopaminergique [2; 3].

La diminution de dégradation de la sérotonine par inhibition des MAO permettrait une amélioration de l'humeur ce qui soutient l'hypothèse de l'automédication chez les sujets fumeurs déprimés ; les patients bipolaires sont d'autant plus sensibles à ces effets de renforcement dopaminergiques et sérotoninergiques [3].

Néanmoins, il a été montré que l'apparition de la dépendance à la nicotine avec la consommation chronique inverse cette tendance. La dépendance associée aux symptômes du sevrage augmente la dysrégulation émotionnelle et l'humeur négative [54]. Le fumeur dépendant alternant dans la journée des périodes de sevrage courtes et des périodes de consommation. La consommation qui vise à atténuer le syndrome de sevrage est le mécanisme final de l'addiction par renforcement négatif [2].

Il n'est pas retrouvé, dans la littérature, de lien entre l'apparition d'épisode maniaque ou hypomaniaque et la consommation de tabac. Néanmoins les comportements impulsifs présents lors des épisodes de manie ou d'hypomanie peuvent augmenter la consommation ou provoquer une rechute chez les patients abstinentes [30].

## Suicide et tentatives de suicides

Le trouble bipolaire est associé à un risque de passage à l'acte suicidaire très important. Le taux de suicide abouti est 15 à 30 fois plus élevé dans cette population de patient par rapport à la population générale. On estime que 6 à 15% des patients souffrants de trouble bipolaire décèderont par suicide et 15 à 20% feront une tentative de suicide. L'association à d'autres troubles psychiatriques, dont l'abus et la dépendance de substance, augmente significativement ce risque [8].

Selon la HAS « L'intensité du tabagisme et la sévérité de la dépression sont des facteurs prédictifs importants et indépendants de passage à l'acte suicidaire. Ils apparaissent dans l'ordre d'importance juste après la présence d'antécédents de tentatives de suicide » [26]

Ainsi selon plusieurs études américaines, le tabagisme actif est associé à un risque plus élevé de pensées et de comportements suicidaires indépendamment d'un syndrome dépressif ou d'un autre trouble d'usage de substance [10 ; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**]. Une autre étude multicentrique incluant 916 patients de France et de Norvège souffrants de trouble bipolaire retrouve des résultats similaires. Presque la moitié des patients suicidants sont fumeurs [35]. Une Meta-analyse conduite de 2013 à 2014 qui inclue 29 études sur des patients bipolaires avec des addictions comorbides retrouve que les patients avec des troubles d'usage de substances ont presque 2 fois plus de risque de passer à l'acte suicidaire [11].

Dans toutes ces études, le tabac ressort donc comme facteur de risque de passage à l'acte suicidaire.

Le risque suicidaire augmente avec la dépendance nicotinique, la dépendance étant évaluée grâce à l'échelle de Fangerström. Une étude menée sur une cohorte française retrouvait que chez des patients bipolaires ayant des antécédents de tentatives de suicides, le risque de dépendance sévère à la nicotine est 3 fois plus élevé [18]. Ainsi le risque de passage à l'acte suicidaire serait lié à la quantité de cigarette fumée.

## 4. Comorbidités

Plusieurs études montrent que les comorbidités sont plus fréquentes chez les patients atteints de trouble bipolaire comparé à une population de patient non bipolaire. Ces comorbidités grèvent le pronostic de la maladie et diminuent l'espérance de vie des patients de 9 à 10 ans comparé à la population générale [15].

Comorbidités psychiatriques :

Une grande cohorte nationale américaine compare les comorbidités somatiques et psychiatriques chez les patients bipolaires et non-bipolaires. Dans les comorbidités psychiatriques l'abus de substance est le plus représenté avec 33,5% des patients consommateurs. 18,3% des patients ont une dépendance à l'alcool. Les troubles anxieux sont présents chez 31,8% des patients bipolaires, soit 2 fois plus que dans la population générale. Comparé aux patients non bipolaires, ils ont un risque plus élevé de présenter un trouble de personnalité borderline (jusqu'à 7 fois plus), un Etat de stress post-traumatique et un Trouble de Déficit de l'Attention [32].

### *Troubles anxieux*

Presque la moitié des patients atteint de troubles bipolaires présentent un trouble anxieux comorbide. Le trouble panique représente la comorbidité la plus fréquente avec presque 20% des patients bipolaires. La phobie sociale et les TOC représentent respectivement 16% et 20% de prévalence chez les patients bipolaires. Ils sont également plus exposés à l'état de stress post-traumatique avec une prévalence moyenne de 16%, soit le double comparé à la population générale. Concernant le trouble anxieux généralisé les études retrouvent des résultats allant de 3 à 30% de prévalence [8].

Plus récemment STEP-BD évaluait à environ 13,3% la prévalence de la phobie sociale et du trouble anxieux généralisé (TAG), 8% pour le trouble panique (TP), 5% pour les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et 4,1% pour l'état de stress post-traumatique (ESPT) [66].

Ces comorbidités anxieuses sont associées à un âge précoce d'apparition des troubles, une normothymie plus difficile à atteindre et un risque suicidaire plus élevé.

La dépendance à la nicotine est associée à un risque de développer ou d'aggraver des troubles anxieux comme le trouble panique, l'agoraphobie et le trouble anxieux généralisé. Dans le cas de la phobie sociale c'est le trouble anxieux qui est un facteur de risque de développer une addiction au tabac.

Un trouble anxieux est à rechercher systématiquement lors de l'évaluation du tabagisme chez tout patient lors de la proposition de prise en charge de l'addiction

selon les recommandations de la HAS. L'évolution du trouble doit être suivie durant le sevrage. L'anxiété s'aggrave au cours des 2 premières semaines de sevrage pour ensuite revenir à un niveau plus faible qu'avant l'arrêt du tabac [26].

### *Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)*

La comorbidité entre trouble bipolaire et TDA/H est largement documentée depuis plusieurs années. Des déficits dans la mémoire verbale, l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives sont fréquemment retrouvés lors de la recherche de troubles neurocognitifs chez les patients bipolaires. Ces déficits neurocognitifs peuvent exister en phase thymique comme en phase de normothymie et apparaissent également chez les patients atteints de TDA/H [8].

Ce trouble est défini par la grande difficulté qu'ont les patients à maintenir leur attention pour une durée prolongée. Ces troubles de la concentration sont à l'origine de dysfonctionnement majeur en milieu scolaire ou professionnel.

Un TDA/H comorbide est présent chez 21% des patients atteints de trouble bipolaire. Chez les patients avec un diagnostic de TDA/H, on retrouve 47% de diagnostic de trouble bipolaire [69].

On retrouve dans la littérature une forte association entre TDA/H et addictions. Un des principaux facteurs de risque de développer des troubles addictifs chez les patients souffrant de TDA/H est la consommation de cigarette dans l'adolescence. L'effet pro-cognitif produit par la nicotine est recherché par ces patients pour améliorer leurs performances. En effet la nicotine agit comme psychostimulant et améliore notamment l'attention et la mémoire de travail à court terme. Le tabac est donc utilisé en automédication [72].

Les adultes diagnostiqués TDA/H et bipolaires ont une moins bonne qualité de vie et une évolution du trouble de l'humeur marquée par de moins longues périodes d'euthymie. Ils présentent plus de problèmes attentionnels et des facultés exécutives et de mémoire de travail diminués [39].

Une étude en sous-groupe réalisée sur la cohorte STEP-BD retrouve que les patients TDA/H et bipolaires ont plus de problèmes d'abus et de dépendance pour l'alcool et d'autres substances [48]. Un TDA/H comorbide complique un trouble bipolaire sur le plan de l'humeur avec plus d'épisodes dépressifs, plus de troubles anxieux et plus de troubles liés à l'usage de substances [53].

Il importe donc chez les patients atteints de trouble bipolaire, de dépister un TDA/H et de le traiter. Cette comorbidité aggravant le risque d'addiction, elle rend plus difficile les tentatives de sevrage.

### *Comorbidités addictives*

La poly consommation désigne le fait de consommer au moins 2 substances addictives psychoactives. Selon la HAS les poly consommations concernent 0,7% de la population française. Les consommations associées au tabac les plus fréquentes sont l'alcool et le cannabis. Ces consommations se potentialisent mutuellement et le tabac est retrouvé comme « porte d'entrée » vers d'autres consommations [26].

Les fumeurs dépendants à la nicotine ont 3 fois plus de risque d'être alcoolodépendants qu'une personne non-fumeuse. Tabac et cannabis sont très souvent consommés ensemble sous forme de joint. Ainsi la consommation de cannabis augmente le risque d'apparition d'une addiction à la nicotine. Fumer 1 joint par jour augmenterait le risque d'addiction au tabac par 8 [26].

On l'a vu, chez les patients souffrant de trouble bipolaire l'addiction à l'alcool est 3 à 4 fois plus fréquente par rapport à la population générale. Pour le cannabis, plus d'un patient sur deux déclare avoir déjà consommé et environ 20% des patients en consomment régulièrement. Ces substances sont utilisées à la base comme automédication par les patients au même titre que le tabac. L'alcool est utilisé comme anxiolytique et le cannabis comme hypnotique par les patients. La consommation chronique et la dépendance mènent vers des EDC par les mêmes mécanismes que dans l'addiction à la nicotine. Les épisodes thymiques influencent également les consommations avec des augmentations fréquentes lors des phases maniaques et dépressives [8].

Heffner et al. (2008) retrouvent cette association entre le tabagisme et la consommation d'autres substances. Leur étude soutient l'hypothèse du tabac comme « porte d'entrée » pour d'autres consommations. Les patients fumeurs ont significativement plus de risque de débiter une consommation de cannabis ou d'alcool plus jeunes par rapport aux patients non-fumeurs [27].

Les comorbidités addictives associées au tabac sont à rechercher lors de l'évaluation du patient pour une prise en charge globale.

## *Troubles de la personnalité*

Les troubles de la personnalité relèvent d'un diagnostic difficile en psychiatrie, surtout quand ils sont associés à des troubles de l'axe 1, et notamment le trouble bipolaire, les interactions entre ces troubles se faisant dans les deux sens. La personnalité prédispose ou modifie l'expression du trouble de l'humeur et le trouble de l'humeur influence la personnalité (perte de confiance et d'estime de soi, difficultés dans les relations sociales, la vie affective et professionnelle). Les troubles de personnalités les plus représentés dans le trouble bipolaire sont ceux appartenant au Groupe B. Il comprend les personnalités dites impulsives [8].

Le trouble de personnalité Borderline est celui le plus souvent retrouvé associé au trouble bipolaire. En effets les deux diagnostics présentent des symptômes communs dont l'impulsivité, la dysrégulation émotionnelle, l'irritabilité, les abus de substances, les comportements suicidaires. Pour les deux troubles, un facteur de risque commun associé au développement de l'impulsivité et de la labilité émotionnelle à l'âge adulte sont les traumatismes vécus dans l'enfance. Certaines études proposent de classer les deux troubles comme faisant partie du spectre élargi des troubles de l'humeur [20].

Dans ces 2 troubles, l'impulsivité et la dysrégulation émotionnelle sont retrouvées comme facteur de risque, notamment pour la consommation de toxique. Les produits sont alors utilisés en automédication pour atténuer la détresse émotionnelle. Ils rendent donc les tentatives de sevrage plus difficiles.

### *Troubles du sommeil et perturbation du rythme circadien*

L'évaluation du sommeil chez les patients atteints de trouble bipolaires révèle des perturbations des rythmes circadiens. Durant les épisodes thymiques les troubles du sommeil sont un des symptômes clés, avec une diminution du temps de sommeil sans fatigue durant les épisodes maniaques et une hypo ou une hypersomnie durant les épisodes dépressifs avec des réveils précoces. De nombreuses études ont également retrouvé des perturbations des rythmes durant les phases d'euthymie (via questionnaires PSQI ou polysomnographie). 70% des patients auraient des perturbations du sommeil, avec une qualité subjective de sommeil moindre comparé aux personnes témoins [8].

Le tabagisme aggrave les troubles du sommeil qui peuvent signer un épisode dépressif ou exister durant les phases d'euthymie. Les patients fumeurs rapportent un plus haut niveau de fatigue comparé aux non-fumeurs. Le nombre de cigarettes fumées par jour est associé à des symptômes d'insomnie plus sévères [52].

Plusieurs études retrouvent une association entre tabagisme et qualité du sommeil. La dépendance à la nicotine induit une mauvaise qualité de sommeil comparé à des personnes non fumeuses. Une étude [19] retrouve une corrélation entre l'intensité de la dépendance et les score au PSQI. Les plus gros fumeurs qui présentent le plus de symptômes de sevrage lors des arrêts (craving, envies de fumer, irritabilité) ont une qualité de sommeil très altérée.

L'activité physique, même chez les « gros fumeurs », a un effet positif sur le sommeil [56].

Le tabac a aussi un impact sur les rythmes circadiens diurnes. En dehors de tout trouble de l'humeur, le tabagisme a un impact sur le niveau d'activité de la journée. Les courts sevrages répétés entre chaque cigarette sur la journée diminuent les scores d'humeur des personnes dépendantes à la nicotine. Le fait de fumer une cigarette remonte le niveau d'humeur à celui des non-fumeurs, notamment le matin lors de la première cigarette. La journée du fumeur serait donc marquée par des variations d'humeur et d'activation liées aux temps de sevrage, de craving et de consommation. Ces fluctuations sont d'autant plus prononcées que la dépendance à la nicotine est forte [1].

Gross et al. (2020) retrouvent une association entre la consommation de tabac, d'alcool et de café et la qualité du sommeil chez des patients bipolaires euthymiques. Cette association serait de plus bilatérale et nécessiterait plus d'explorations rétrospectives et prospectives [25].

## Comorbidités somatiques :

Les études sur les comorbidités somatiques chez les patients bipolaires montrent des prévalences élevées pour l'hypertension artérielle, l'obésité abdominale, le diabète, l'hypertriglycéridémie, l'hypothyroïdie et l'asthme. De plus comparé à la population générale le risque de présenter de l'asthme ou des migraines est plus élevé chez les patients bipolaires [32 ;58].

L'analyse des comorbidités somatiques associées au trouble bipolaire dans STEP-BD retrouvait que, malgré une faible prévalence du tabagisme actif (33%) dans l'étude, fumer se place comme principal facteur de risque indépendant [41].

### *Maladies cardio-vasculaires et métaboliques*

Les patients souffrant de troubles de l'humeur ont un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires. Les MCV sont la principale cause de mortalité chez les patients souffrant de trouble de l'humeur [65]. Ce risque se retrouve dans les familles de patient, montrant une hypothétique vulnérabilité génétique [61].

Les patients bipolaires sont plus exposés aux dyslipidémies et ont une vulnérabilité élevée à l'athéromatose comparé à la population générale. Ce risque est d'autant plus élevé si une consommation de tabac est associée au trouble de l'humeur. Ainsi le risque cardiovasculaire dans cette population de patient est expliqué par des index d'athéromatose plus élevé. Les principaux facteurs qui influencent cet index sont, l'existence d'un trouble de l'humeur, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et le sexe masculin [7 ;49].

Il apparait également dans l'étude de *Bortolasci et al.*, que les patients atteints de trouble de l'humeur ont un taux plus élevé de Triglycéride et un taux abaissé de cholestérol HDLc. La même association est retrouvée chez les fumeurs [7].

De plus l'association trouble de l'humeur, tabagisme et augmentation de l'IMC contribue à augmenter la résistance à l'insuline.

## *Pathologies respiratoires*

On retrouve une plus forte prévalence de BPCO chez les patients bipolaires comparé à la population générale. La BPCO étant liée à l'histoire tabagique du patient on retrouve une plus forte prévalence de cette pathologie respiratoire chronique chez les patients bipolaires fumeurs de longue date [58 ;71].

Concernant l'asthme l'association se fait dans les deux sens. On retrouve plus souvent des patients asthmatiques chez les bipolaires et les patients asthmatiques souffrent plus fréquemment de trouble bipolaire [70].

Le tabac est retrouvé comme principal facteur de risque pour ces pathologies respiratoires [43].

### Effets du tabac sur les traitements psychotropes

Les hydrocarbures contenus dans la fumée de cigarette stimulent l'activité du cytochrome P450 et plus particulièrement de l'enzyme CYP1A2. Cette enzyme joue un rôle dans le catabolisme de nombreux psychotropes utilisés dans le traitement du trouble bipolaire [30]. Notamment de l'Olanzapine, de la Clozapine, de l'Halopéridol et de la Fluvoxamine. En pratique clinique l'augmentation du catabolisme de ces traitements nécessite une augmentation des posologies prescrites, parfois jusqu'à 50% de plus que la dose initiale pour atteindre les mêmes effets [60].

Il est probable que le patient utilise la cigarette comme moyen pour réduire les effets secondaires des médicaments, notamment les effets sédatifs, les effets de ralentissement du transit et les effets  $\alpha$ -adrénergiques.

Or la prescription de traitements antipsychotiques est associée à une augmentation du risque de syndrome métabolique [58]. L'augmentation des posologies prescrites chez les patients fumeurs renforcerait alors ce risque.

L'effet de stimulation du système nerveux autonome par la nicotine réduit également l'action des traitements anxiolytiques, notamment des Benzodiazépines largement prescrits dans les épisodes maniaques et dépressifs [30].

## 5. Sevrage tabagique :

### Difficultés du sevrage chez le patient bipolaire

Aucune étude ne montre d'aggravation du trouble bipolaire lors de l'arrêt du tabagisme [26]. Et l'arrêt du tabac est toujours un bénéfice pour le patient. Néanmoins, le sevrage tabagique chez les patients atteints de trouble bipolaire reste difficile en pratique. Ils présentent plus souvent des effets négatifs neuropsychiatriques liés au sevrage. Le taux de réussite d'un sevrage est 60% plus faible que chez les fumeurs sans pathologie psychiatrique [28 ;40]. Prochaska et al., montrent que la majorité des patients (74%) bipolaires souhaitent arrêter de fumer. Or ils observent également que très peu se voient proposer une aide au sevrage (33%) [55].

Plusieurs études ont montré que les chances de réussite d'un sevrage tabagique sont inversement proportionnelles à la quantité et à la fréquence de cigarettes fumées. Les patients atteints de trouble bipolaire étant plus souvent de « gros fumeurs » comme on l'a vu, ils auront alors plus de difficultés à maintenir une abstinence [30].

Quand le fumeur stoppe sa consommation, des symptômes de sevrage apparaissent rapidement. Ils comprennent : irritabilité, anxiété, dysphorie, anhédonie, envie impérieuse de consommer (*craving*), troubles de la concentration, troubles du sommeil et augmentation de l'appétit [3].

Plusieurs de ces symptômes de sevrage se retrouvent dans les critères des EDC tels que décrits dans le DSM-V [14]. Il existe un risque d'apparition d'un EDC dans les 12 mois à l'arrêt du tabac [26 ;46]. Les fumeurs ayant un antécédent d'épisode dépressif seraient plus exposés à une rechute du trouble de l'humeur [30]. Mais ces études concernent les patients avec un diagnostic de trouble dépressif et sont contradictoires [62]. De plus, aucune étude ne retrouve d'aggravation d'un trouble bipolaire [26 ; 30]

Une étude sur une population de patients hospitalisés en clinique d'addictologie en France recherchait le lien entre *craving* (besoin impérieux de consommer) et consommation. Elle retrouve que le principal indicateur de consommation est l'intensité du *craving*. Or ils retrouvent également que le fait d'être atteint de trouble de l'humeur ou de trouble anxieux durant un sevrage a tendance à aggraver la sensation de *craving* et la fréquence des consommations. Ils montrent ainsi l'importance de la prise en charge de la sensation de *craving* dans le sevrage [22].

La meilleure période pour débiter un sevrage tabagique semble être la période de stabilité pour les troubles de l'humeur et les troubles anxieux, la présence de symptômes dépressifs avant un arrêt du tabac pouvant compromettre le sevrage [4]. Les troubles anxieux peuvent s'aggraver dans les premières semaines suivant l'arrêt [26]. Néanmoins, si l'euthymie est préférable avant d'entamer un sevrage tabagique, il serait non-approprié de refuser une aide à l'arrêt à un patient qui en fait la

demande [30]. Les symptômes dépressifs et anxieux sont donc à évaluer au début de l'arrêt et à surveiller au cours du sevrage.

L'étude de *Icik et al.* (2015) sur FACE-BD retrouvait dans le groupe de patient bipolaire ayant arrêté de fumer une aggravation du syndrome métabolique. Les anciens fumeurs présentaient un tour de taille plus important, et un poids plus élevé que les fumeurs ou les patients n'ayant jamais fumé. Le sevrage tabagique augmente l'appétit et la prise de poids chez la plupart des consommateurs. Ce risque est aggravé chez les patients bipolaires qui ont souvent des problèmes de poids. De plus la prise de poids est également l'effet secondaire de nombreux traitements psychotropes utilisés dans le trouble bipolaire [34].

Une étude recherchait les facteurs prédictifs pouvant améliorer les réussites de sevrages chez les patients atteints de troubles psychiatriques (schizophrénie et trouble bipolaire). Les facteurs prédictifs de réussite du sevrage à 12 semaines étaient : une plus faible quantité de cigarettes fumées, le traitement rapide des symptômes de sevrages au début de l'arrêt, le meilleur niveau d'attention sur les tests neuropsychologiques, moins d'attente de soutien de la part de l'entourage et une dépendance alcoolique déjà traitée [57].

#### Les traitements médicamenteux du sevrage

Le sevrage tabagique repose en première intention sur les substituts nicotiques (TNS) sous forme de patch, gomme, pastille ou spray. Ces dispositifs permettent une libération prolongée de nicotine et évitent ainsi libérations pulsatiles de nicotine que produisent les cigarettes. Une utilisation prolongée au-delà de 6 mois de ces substituts n'a pas démontré plus d'efficacité. Les substituts présentent une bonne efficacité lorsque plusieurs formes sont associées et une sécurité d'utilisation chez les patients atteints de trouble bipolaire. Les études retrouvent comme effets secondaires des irritations cutanées liées à l'utilisation des dispositifs transdermiques principalement. Ils ne présentent pas d'effets secondaires neuropsychiatriques [26]. Les TNS retarderaient l'apparition de la prise de poids secondaire à l'arrêt du tabac [30].

Le BUPROPION est un antidépresseur qui inhibe la recapture de Noradrénaline et de dopamine. Son utilisation a montré une efficacité contre placebo pour l'arrêt du tabac à 6 mois. Mais il ne montre pas de supériorité comparée aux TNS et se montre inférieur comparé à la VARENICLINE. En tant que traitement antidépresseur, il présente un risque de virage maniaque chez le patient bipolaire, même si ce risque est faible selon certaines études. Il est également responsable de nombreux effets secondaires neuropsychiatriques comme l'agitation, la dysphorie et l'apparition d'idées suicidaire qui rendent son utilisation peu sécuritaire en psychiatrie dans une population à risque [26 ; 30].

LA VARENICLINE est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques  $\alpha 4\beta 2$ . Dans la littérature la VARENICLINE a montré une supériorité contre placebo pour l'arrêt du tabac à 6 mois. Mais elle n'a pas montré une plus grande efficacité comparée aux TNS (patch seul ou en association) [26]. De plus, l'utilisation de ce traitement dans le sevrage a montré des effets indésirables neuropsychiatriques, hostilité, agitation, comportements suicidaires, dépression et troubles du sommeil [26]. La VARENICLINE sera à utiliser en dernière intention et pour des cas particuliers.

Une étude contrôlée randomisée retrouve un risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables neuropsychiatriques avec les traitements du sevrage par VARENICLINE ou BUPROPION comparé au placebo. Cette étude retrouvait également un taux de rechute à 12 semaines plus élevé chez le patient bipolaire lors du sevrage tabagique. Les auteurs de cette étude concluent à une sécurité d'utilisation de la VARENICLINE et la recommandent en première intention dans le traitement du sevrage. Il est important de noter qu'ils ont déclaré des conflits d'intérêt avec le laboratoire commercialisant la spécialité [28].

La méthode de sevrage par substitut nicotinique semble de loin la prise en charge la plus sûre chez les patients atteints de trouble bipolaire.

Une revue de la littérature sur les traitements pharmacologiques des addictions comorbides du trouble bipolaire retrouve que les traitements anticonvulsivants tels que le VALPROATE ou la LAMOTRIGINE, couramment utilisés dans le trouble bipolaire, montrent un profil d'action intéressant dans le traitement de la comorbidité.

Dans cette revue une étude évaluait l'utilisation de la VARENICLINE pour le traitement du tabagisme comorbide du trouble bipolaire. Elle ne retrouvait pas d'effet sur la stabilité thymique mais une bonne efficacité sur l'arrêt du tabac avec un maintien de l'abstinence à 3 mois significativement plus important dans le groupe recevant le traitement [12].

## Adaptation du traitement psychotrope

Avec l'arrêt du tabac, le catabolisme des traitements qui sont les substrats du cytochrome P450 régresse par diminution de l'activité de l'enzyme CYP1A2. Il convient alors d'être particulièrement vigilant à l'apparition d'effets secondaires de certains psychotropes. Notamment de l'OLANZAPINE, de l'HALOPERIDONE et de la CLOZAPINE. Le surdosage est également à surveiller surtout si les doses ont été augmentées lorsque le patient fumait.

Les traitements anxiolytiques devront également être réévalués, leurs effets sédatifs pouvant être majorés du fait de la diminution de stimulation liée à la nicotine.

### Les traitements psychothérapeutiques

Au niveau psychothérapeutique, Heffner et al. (2018) ont comparé 2 interventions ACT et TCC réalisées en ligne sur internet pour le maintien de l'abstinence dans 3 groupes. Dans les groupes de patients bipolaires et ceux atteints d'autres troubles de l'humeur on retrouvait un taux d'arrêt du tabac plus bas que dans le groupe contrôle : plus de difficultés à l'arrêt chez les patients souffrant d'un trouble de l'humeur malgré un bon suivi de la thérapie (identifié par le nombre de connexions dans chaque groupe).

Dans le groupe de patients bipolaires on retrouvait des différences de caractéristiques socio-démographiques, ce qui pouvait induire un biais d'attrition dans cette étude. En effets les patients de ce groupe avaient un niveau socio-économique plus bas, étaient plus jeunes. Ils étaient également plus gros fumeur, et montraient une dépendance à la nicotine plus forte [29].

# Conséquences psychiques et physiques du tabagisme et de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de trouble bipolaire : étude observationnelle de cohortes de patients fumeurs et anciens fumeurs

## 1. Objectif de l'étude :

Le tabagisme est 2 à 3 fois plus présent chez les patients atteints de troubles bipolaires comparé à la population générale. Ces patients cumulent la charge liée au trouble de l'humeur avec celle de la consommation de tabac. On observe alors une réduction leur espérance de vie de plus de 10 ans.

Comme nous l'avons vu plus haut la consommation de tabac est responsable de nombreuses complications somatiques et psychiatriques. Elle aggrave l'évolution des troubles de l'humeur, la stabilité thymique est plus difficile à atteindre et l'efficacité des traitements est réduite. De plus le sevrage tabagique est plus difficile dans cette population et l'abstinence plus dure à maintenir.

Il convient alors d'identifier quelles pourraient être les caractéristiques des patients qui ont réussi à arrêter de fumer pour cibler les prises en charges.

Dans cet article nous proposons de reprendre le travail réalisé en 2016 par R. Icick et al. [34], en association avec la société FondaMental avec la cohorte de patients mise à jour de la FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD).

L'article d'origine est une étude transversale multicentrique française proposant de classer les patients inclus en 3 groupes selon leurs statuts tabagiques vie entière : fumeur, ancien fumeur et non-fumeur. Le but était de comparer ces 3 groupes sur les conséquences physiques et psychiatriques du statut tabagique.

L'hypothèse principale est que l'effet néfaste du tabac est dose dépendant et dépend de la quantité de cigarettes fumées vie entière. Ainsi le statut de fumeur actif aurait des conséquences plus importantes sur la maladie bipolaire comparé au statut d'ancien fumeur. Et le statut d'ancien fumeur a également plus de conséquences que le statut de non-fumeur.

Pour se faire l'étude compare les 3 groupes selon 4 marqueurs de morbidités : 1) Les symptômes actuels et les comorbidités psychiatriques vie entière ; 2) la prévalence de l'usage d'alcool et d'autres substances ; 3) l'usage de médicaments et 4) le niveau de fonctionnement et les marqueurs de santé physiques. Elle dégage les marqueurs qui différencient les 3 statuts, fumeurs, ancien fumeur et non-fumeur.

Au total 616 patients issus des centres experts ont été inclus dans l'analyse. Les auteurs retrouvent des résultats correspondants aux précédentes études concernant l'usage de substance chez les patients fumeurs. Les patients des groupes fumeurs actuels et anciens fumeurs montrent plus de consommations associées (*Substance Use Disorder ou SUD*) comparé au groupe non-fumeur.

Concernant les marqueurs de santé physique les patients anciens fumeurs ont en moyenne un tour de taille et un IMC plus important (respectivement 10 et 12%) comparé aux 2 autres groupes. On retrouve plus de bipolaire type 1 dans le groupe des fumeurs et ils ont plus souvent des APA (antipsychotiques atypiques) dans leurs traitements. Les fumeurs souffrent moins d'obésité abdominale.

Ils ne retrouvent pas de différence significative sur le nombre d'épisodes thymiques et les symptômes dépressifs actuels entre les groupes. Les comportements suicidaires, les troubles anxieux et les cycles rapides ne montrent pas non plus de différence en fonction du statut tabagique. Les patients fumeurs montrent plus d'épisodes maniaques vie entière et les anciens fumeurs montrent des épisodes maniaques plus sévères.

Les forces de l'étude originale étaient une bonne validité interne et la représentativité de la cohorte FACE-BD obtenue grâce à des évaluations standardisées menées par des professionnels bien formés aux questionnaires. La présence du groupe des patients dit « ancien fumeurs » permettait de repérer des facteurs favorisant ou compliquant le sevrage.

Plusieurs limites à ces résultats sont dégagées par les auteurs. La première est le manque de puissance de cette étude liée au faible nombre de sujets inclus dans l'analyse. Le groupe de patient ancien fumeur est sous-représenté par rapport aux autres groupes (13% de l'échantillon). La nature transversale de l'étude ne permettait pas de conclure sur plusieurs liens de cause à effet notamment pour les troubles anxieux, les comportements suicidaires, la prescription plus fréquente d'APA chez les fumeurs.

Nous proposons dans cet article de reprendre le *design* de l'étude originale en les appliquant à la nouvelle cohorte FACE-BD et ainsi d'augmenter la puissance statistique de l'analyse en prenant un échantillon plus grand. Cela permettra de mettre en lumière ce qui caractérise le groupe des anciens fumeurs grâce à une cohorte de patients ex-fumeurs plus grande.

L'objectif de cette étude sera de faire ressortir les caractéristiques des patients anciens fumeurs en les comparant aux caractéristiques des fumeurs actuels et des non-fumeurs.

## 2. Matériel et méthode :

### Echantillon :

La population choisie pour cette étude est la cohorte de la base de données FACE-BD. Il s'agit de patients consultant en ambulatoire dans les centres experts bipolaires (CEB) des hôpitaux français.

Les critères d'inclusion pour cette étude sont : Patient actuellement suivi et traité pour un trouble bipolaire ; âgé  $\geq 18$  ans ; qu'ils soient diagnostiqués bipolaires de type 1 ou 2 selon les critères du DSM-V ; que le statut tabagique au moment de l'étude soit connu et qu'il puisse donner son consentement libre et éclairé.

Les critères d'exclusion étaient, la présence d'un épisode thymique en cours (dépressif sévère ou maniaque), une autre pathologie psychiatrique ou une pathologie somatique nécessitant des soins immédiats en hospitalisation et l'impossibilité pour le patient de compléter l'évaluation.

### Données cliniques :

Les données sont regroupées par les professionnels en santé mentale des centres experts bipolaires associés à la fondation FondaMental (Psychiatres, internes, psychologues/neuropsychologues et infirmier diplômé d'état). Le patient passe un entretien avec un psychiatre référent ou un interne supervisé, à partir d'un questionnaire standardisé pour les critères DSM-IV (SCID-IV). L'évaluation de l'état thymique et somatique actuel est réalisé par le psychiatre puis le neuropsychologue fait passer au patient des tests psychométriques pour mesurer les capacités cognitives et mnésiques globales. Les infirmiers des centres relèvent les paramètres physiques (poids, taille, tour de hanche, tension artérielle), biologiques et réalisent un ECG.

Les données disponibles pour cette étude sont les suivantes :

1. Données socio-démographiques : âge, genre, statut marital, niveau d'études et statut professionnel.
2. Le statut tabagique est donné à partir du questionnaire de Fangerström. Le statut d'ancien fumeur est posé en fonction des critères DSM-5 sur la dépendance, c'est-à-dire pas de consommation depuis au moins 3 mois. Le statut non-fumeur est posé devant l'absence de tabagisme vie entière.
3. Le type de trouble bipolaire et les comorbidités psychiatriques.
4. Les comorbidités addictives.
5. L'état thymique actuel évalué à partir des questionnaires *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) et *Young Mania Rating Scale* (YMRS).

6. Des scores de traits cliniques de personnalité : L'échelle de labilité émotionnelle ALS (*Affective and Lability Scale*) (Harvey et al. 1989) ; L'inventaire d'hostilité BDHI : *Buss and Durkee Hostility Inventory* (Buss and Durkee 1957) ; L'échelle d'impulsivité BIS (Barratt Impulsivity Scale) dans sa version révisée BIS-10, (Baylé et al., 2000).
7. Le questionnaire CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*) qui donne une indication sur l'existence de maltraitance, d'abus ou de traumatisme dans l'enfance.
8. L'index de qualité de sommeil (*PSQI*, Buysse et al. 1989)
9. Le niveau de fonctionnement global, évalué par le questionnaire *Functioning Assessment Short Test* (FAST).
10. Les paramètres de santé physique : présence d'une pathologie comorbide cardiovasculaire, métabolique, neurologique, pulmonaire ou oncologique et les mesures anthropométriques (tour de taille, IMC).

#### Analyses statistiques :

Les analyses ont été effectuées par le Dr NOBILE rattaché à l'INSERM de Montpellier.

L'échantillon a été décrit en utilisant les moyennes, les médianes et les fréquences des données socio-démographiques et cliniques.

Une analyse bivariés a été réalisée pour comparer les données en fonction du groupe non-fumeurs à l'aide des tests de Kruskal-Wallis,  $\chi^2$  et test exact de Fischer. Le risque  $\alpha$  de conclure à tort est pris à 0,05%.

Les groupes Fumeurs (*CS-Current Smoker*) et ancien Fumeurs (*FS- Former smoker*) ont été comparés au groupe non-fumeurs (*NS- Non Smoker*). Dans la comparaison des groupes, vu qu'il y a 2 groupes de comparaison (CS vs NS et FS vs NS) la correction de Bonferroni s'applique et la p-value doit être divisée par 2. Les résultats ne sont significatifs seulement si  $p < 0,025$ .

Pour toutes les analyses, le groupe non-fumeurs a été pris en référence. Dans un premier temps il y a la « global p-value » qui représente la différence globale entre les 3 groupes. Et si celle-ci était significative, la comparaison « non-fumeurs vs fumeurs » et « non-fumeurs vs ancien fumeurs » a été ajoutée avec la p-value et les Odd-Ratio (OR).

Les données quantitatives sont présentées avec les moyennes et les écart-types entre parenthèse. Les variables qualitatives sont en nombre absolu (nombre de sujet n) et à droite en pourcentage.

### 3. Résultats :

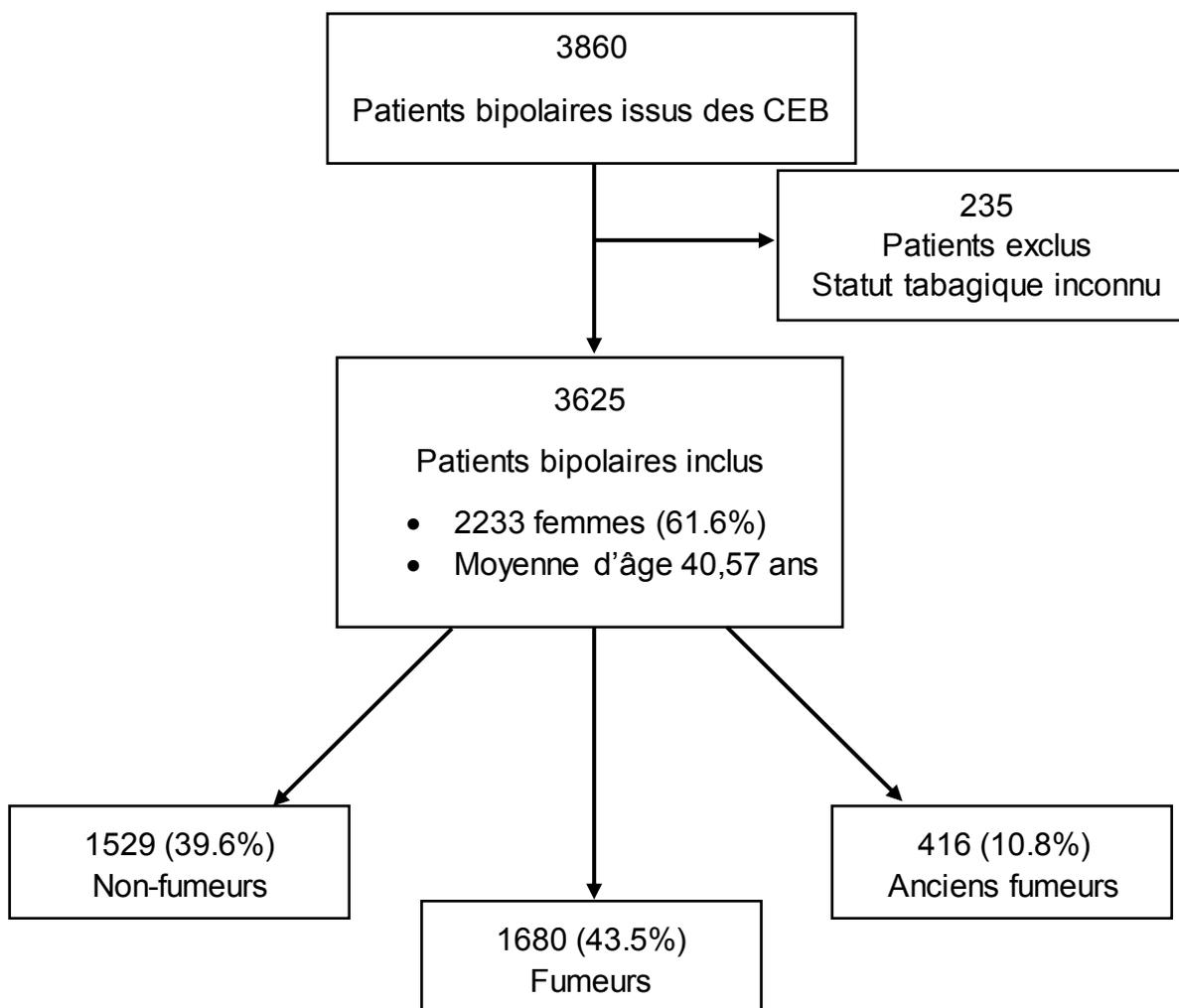
Parmi les 3860 patients de la cohorte, 3625 remplissent les critères d'inclusion, le diagnostic de trouble bipolaire était retenu et leur statut tabagique était connu. Sur ces 3625 patients sélectionnés pour les analyses, il y a 2233 (61.6%) femmes. La moyenne d'âge est de 40.57 (12.89) ans.

45.7% ont un trouble bipolaire de type 1, 43.5% un trouble de type 2 et 10.8% un trouble non spécifié. La durée moyenne de la maladie est de 16.78 (11.19) ans.

Les patients sont euthymiques de façon générale avec une moyenne totale de MADRS à 10.60 (9.12) et de YMRS à 2.41 (3.76).

La moyenne d'âge pour la première cigarette est de 17.71 (5.06) ans pour les fumeurs actuels et de 17.38 (4.11) ans pour les anciens fumeurs. Enfin, l'âge de l'arrêt du tabac pour les anciens fumeurs est de 36.58 (11.13) ans.

Figure 4 Flow Chart



Concernant les données démographiques et les caractéristiques cliniques du trouble bipolaire (*cf.* Table 1 Demography and marker of bipolar disorder), on retrouve significativement plus d'hommes dans les groupes fumeurs et anciens fumeurs. Les fumeurs sont également plus souvent célibataires et sans emploi comparés aux non-fumeurs.

Les fumeurs ont plus fréquemment un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 (49%, OR 1.42 [1.13; 1.80]). Le premier épisode thymique apparaît plus tôt chez les patients fumeurs (22 ans) comparé aux non-fumeurs (25 ans) (OR 0.97 ; [0.97; 0.98]). Et ils reçoivent le premier traitement plus tôt également (26 ans) comparé au groupe non-fumeur (29 ans) (OR 0.98 [0.97; 0.98]).

La durée de la maladie est plus courte chez les fumeurs (15 ans) et plus longue chez les anciens fumeurs (20 ans) comparés aux non-fumeurs (17 ans). On retrouve des épisodes maniaques chez 46% des fumeurs, ce qui est significativement plus élevé que chez les non-fumeurs (OR 1.34 [1.15 ;1.56]).

On ne retrouve pas de différence significative entre les groupes concernant les épisodes dépressifs ou hypomaniaque vie entière.

Il y a plus d'hospitalisation en service psychiatrique chez les patients fumeurs (80%). Comparé aux non-fumeurs cette différence est significative (OR 1.67 [1.38 ;1.97]). La première hospitalisation survient en moyenne à 28 ans chez les fumeurs contre 31 ans chez les non-fumeurs, la différence est significative lorsqu'on compare les 2 groupes avec un OR nuanciant toutefois l'intensité de l'effet observé (OR 0.98 [0.97 ;0.99]).

Table 1 Demography and marker of bipolar disorder

Variable	Smoking status						Current vs Non Smoker	Former vs Non Smoker
	Non Smoker		Current Smoker		Former Smoker			
	n	%	n	%	n	%	95% [CI]	95% [CI]
	1529 (39.6%)		1680 (43.5%)		416 (10.8%)			
<b>Gender</b>			<b>0.002</b> (Global p-value)				<b>0.001</b> (p-value)	<b>0.01</b> (p-value)
Male	535	35	681	40.5	174	41.9	1.27 [1.10; 1.46]	1.34 [1.07; 1.67]
Female	993	65	999	59.5	241	58.1	1	1
<b>Age (years)</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	42.16 (13.60)		37.90 (11.68)		45.52 (12.45)		0.97 [0.97; 0.98]	1.02 [1.01; 1.03]
<b>Marital Status</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>	0.10
Single	580	44.6	812	58	142	39.8	1.71 [1.47; 1.99]	0.82 [0.65; 1.04]
Not single	720	55.4	588	42	215	60.2	1	1
<b>Study level</b>			<b>&lt;0.001</b>				0.21	0.24
Junior secondary school	303	23.7	328	23.7	93	26.5	1.12 [0.94; 1.35]	1.18 [0.90; 1.56]
Senior secondary school	158	12.3	265	19.2	45	12.8	1.74 [1.40; 2.17]	1.10 [0.76; 1.58]
University	820	64	790	57.1	213	60.7	1	1
<b>Professional activity</b>			<b>0.003</b>				<b>0.01</b>	<b>0.002</b>
Non Worker	502	39.2	604	43.9	170	48.3	1.22 [1.04; 1.42]	1.45 [1.14; 1.84]
Worker	779	60.8	771	56.1	182	51.7	1	1
<b>BD type</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>0.006</b>	0.05
1	633	41.4	832	49.5	192	46.2	1.42 [1.13; 1.80]	1.47 [1.00; 2.16]
2	712	46.6	678	40.4	186	44.7	1.03 [0.82; 1.30]	1.27 [0.86; 1.86]
NOS	184	12	170	10.1	38	9.1	1	1
<b>Rapid cycling</b>			0.45					
No	1044	82.1	1159	83.7	285	84.3		
Yes	227	17.9	225	16.3	53	15.7		
<b>Age at first episode (years)</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>	0.70
	24.88 (10.35)		22.54 (8.38)		25.11 (10.39)		0.97 [0.97; 0.98]	1.00 [0.99; 1.01]
<b>Age at first treatment (years)</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>	<b>0.17</b>
	28.62 (11.32)		25.95 (9.16)		29.52 (10.86)		0.98 [0.97; 0.98]	1.01 [0.99; 1.02]
<b>Disease duration (years)</b>			<b>&lt;0.001</b>				<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	17.33 (11.90)		15.31 (10.03)		20.58 (11.79)		0.98 [0.98; 0.99]	1.02 [1.01; 1.03]

	<i>Smoking status</i>						<i>Current vs</i>	<i>Former vs</i>
	<i>Non Smoker</i>		<i>Current Smoker</i>		<i>Former Smoker</i>		<i>Non Smoker</i>	<i>Non Smoker</i>
	1529 (39.6%)		1680 (43.5%)		416 (10.8%)			
<b>Lifetime hypomanic episode</b>	<b>0.05</b>							
No	252	23.7	282	24.5	52	17.8		
Yes	810	76.3	871	75.5	240	82.2		
<b>Lifetime manic episode</b>	<b>0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	0.16
No	818	60.7	783	53.6	206	56.6	1	
Yes	530	39.3	679	46.4	158	43.4	1.34 [1.15; 1.56]	
<b>Lifetime mixed episode</b>	0.14							
No	970	79.8	1027	77.5	271	81.9		
Yes	245	20.2	298	22.5	60	18.1		
<b>Lifetime major depressive episode</b>	0.89							
No	48	3.9	48	3.7	11	3.4		
Yes	1178	96.1	1254	96.3	314	96.6		
<b>Lifetime Psychiatric Hospitalization</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	0.23
No	381	28.5	280	19.4	91	25.3	1	
Yes	958	71.5	1160	80.6	269	74.7	1.65 [1.38; 1.97]	
<b>Age at first hospitalization (years)</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	0.08
	31.25 (12.29)		28.38 (10.27)		32.72 (12.56)		0.98 [0.97; 0.99]	
<b>Anxious disorder</b>	<b>0.01</b>						0.03	0.19
No	753	56.4	758	52.3	229	60.1	1	
Yes	583	43.6	690	47.7	152	39.9	1.18 [1.01; 1.37]	

Les résultats sur les comportements auto-dommageables sont regroupés dans le tableau 2 (cf. Table 2 Suicide Attempt and Substance Dependence/Abuse).

Les patients fumeurs ont plus fréquemment des antécédents de tentative de suicide (TS) comparé aux non-fumeurs (43.5% ; OR 1.45 [1.25; 1.68]). Mais il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes concernant le nombre de TS.

On retrouve significativement plus de consommation d'alcool, de cannabis et d'autres substances dans les groupes fumeurs et anciens fumeurs. Le risque de dépendance à l'alcool associée à la consommation de tabac est 4 fois plus grand chez le fumeur (OR 4,12 [3.40; 4.99]) et 3 fois chez les anciens fumeurs (OR 2.74 [2.09; 3.60]). Il y a 10 fois plus (OR10.57 [8.05; 13.89]) de risque que les patients fumeurs consomment également du cannabis et 5 fois plus (OR 4.63 [3.23; 6.63]) pour les anciens fumeurs comparés aux non-fumeurs.

Table 2 Suicide Attempt and Substance Dependence/Abuse

Variable	Smoking status						Current vs Non Smoker	Former vs Non Smoker
	Non Smoker		Current Smoker		Former Smoker			
	n	%	n	%	n	%		
<b>Lifetime SA</b>	<b>&lt;0.001</b> (Global p-value)						<b>&lt;0.001</b> (p-value)	0.64 (p-value)
No	952	65.3	899	56.5	255	64.1	1	1
Yes	505	34.7	692	43.5	143	35.9	1.45 [1.25; 1.68]	1.06 [0.84; 1.33]
<b>Number of lifetime SA</b>	<b>0.02</b>						0.04	0.55
	2.43 (2.65)		2.85 (3.35)		2.28 (2.22)		1.05 [1.01; 1.09]	0.98 [0.90; 1.06]
<b>Alcohol dependence/abuse</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	1184	87.3	923	62.6	267	71.5	1	1
Yes	172	12.7	552	37.4	110	28.5	4.12 [3.40; 4.99]	2.74 [2.09; 3.60]
<b>Sedative dependence/abuse</b>	<b>0.003</b>						<b>0.004</b>	<b>0.005</b>
No	1312	96.8	1394	94.5	361	93.5	1	1
Yes	44	3.2	81	5.5	25	6.5	1.73 [1.19; 2.52]	2.07 [1.25; 3.42]
<b>Cannabis consumption</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	1292	95.3	968	65.6	314	81.3	1	1
Yes	64	4.7	507	34.4	72	18.7	10.57 [8.05; 13.89]	4.63 [3.23; 6.63]
<b>Substance dependence/abuse</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
No	1121	82.7	652	44.2	234	60.6	1	1
Yes	234	17.3	823	55.8	152	39.4	6.05 [5.08; 7.20]	3.11 [2.43; 3.99]

Les résultats pour les scores cliniques sont présentés dans le tableau 3 (cf.

Table 3 Clinical Scores). Le score MADRS est plus élevé chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Le score d'anxiété état STAY-A est également plus élevée chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (OR 1.01 [1.01; 1.02]) ainsi que le score ALS (OR 1.38 [1.24; 1.53]).

Le score de fonctionnement global, FAST, est plus élevé chez les fumeurs comparés au groupe non-fumeur (23.04 (14.76) avec OR 1.02 [1.01; 1.02]).

Les scores BDHI, BIS et le CTQ sont significativement plus élevés dans les groupes fumeurs et anciens fumeurs comparés aux non-fumeurs.

*Table 3 Clinical Scores*

	<i>Smoking status</i>			<i>Current vs Non Smoker</i>	<i>Former vs Non Smoker</i>
	<i>Non Smoker</i>	<i>Current Smoker</i>	<i>Former Smoker</i>		
	1529 (39.6%)	1680 (43.5%)	416 (10.8%)		
<b>MADRS score</b>	<b>0.002</b>	<b>0.002</b>	<b>0.98</b>		
	10.09 (9.14)	11.19 (9.20)	10.10 (8.63)	1.01 [1.01; 1.02]	1.00 [0.99; 1.01]
<b>YMRS score</b>	0.98				
	2.41 (3.74)	2.41 (3.72)	2.44 (4.00)		
<b>STAY-A score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.24</b>		
	41.94 (15.17)	44.19 (14.71)	42.92 (14.69)	1.01 [1.01; 1.02]	1.00 [0.99; 1.01]
<b>ALS score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.06</b>		
	1.20 (0.66)	1.34 (0.68)	1.27 (0.66)	1.38 [1.24; 1.53]	1.18 [0.99; 1.39]
<b>BDHI- Motor Component score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		
	19.55 (7.58)	22.28 (7.95)	21.81 (7.56)	1.05 [1.04; 1.06]	1.04 [1.02; 1.05]
<b>BIS score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		
	65.21 (11.14)	69.34 (11.39)	67.76 (11.32)	1.03 [1.03; 1.04]	1.02 [1.01; 1.03]
<b>PSQI score</b>	0.51				
	7.19 (3.91)	7.23 (3.70)	7.44 (3.72)		
<b>CTQ total score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		
	41.87 (14.39)	43.77 (14.72)	44.78 (15.62)	1.01 [1.00; 1.01]	1.01 [1.01; 1.02]
<b>FAST score</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.52</b>		
	19.85 (14.46)	23.04 (14.76)	20.37 (14.60)	1.02 [1.01; 1.02]	1.00 [0.99; 1.01]

Les données cliniques somatiques sont regroupées dans le tableau 4 (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Les résultats montrent que la circonférence abdominale et l'IMC sont plus élevés dans le groupe des anciens fumeurs comparée aux non-fumeurs (respectivement OR 1.03 [1.01 ; 1.05] et OR 1.02 [1.01 ; 1.02]). On observe une augmentation de l'IMC de 3% et une augmentation du périmètre abdominal de 4% dans le groupe ancien fumeur. La prévalence de dyslipidémie est également plus élevée dans le groupe ancien fumeur comparé aux non-fumeurs (OR 1.47 [1.1 ; 1.97]).

Il y a plus de cas d'hypertension chez les anciens fumeurs (OR 1.79 [1.28; 2.52]) et moins chez les fumeurs (OR 0.50 [0.37; 0.68]).

On retrouve moins de problèmes de troubles du rythme cardiaque chez les fumeurs comparés au groupe non-fumeur (OR 0.55 [0.36; 0.85]).

*Table 4 physical characteristic*

	<i>Smoking status</i>						<i>Current vs Non Smoker</i>	<i>Former vs Non Smoker</i>
	<i>Non Smoker</i>		<i>Current Smoker</i>		<i>Former Smoker</i>			
<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.001 (Global p-value)</b>						<b>0.07 (p-value)</b>	<b>0.01 (p-value)</b>
	25.92 (5.52)		25.57 (5.19)		26.72 (5.64)		1.03 [1.01; 1.05]	
<b>Waist circumferences</b>	<b>&lt;0.001</b>						<b>0.44</b>	<b>&lt;0.001</b>
	91.64 (14.91)		91.20 (15.59)		95.49 (16.02)		1.02 [1.01; 1.02]	
<b>Diabetes</b>	<b>0.01</b>						<b>0.02</b>	<b>0.45</b>
No	1348	96.5	1492	98	377	95.7	1	
Yes	49	3.5	31	2	17	4.3	0.57 [0.36; 0.90]	
<b>Dyslipidemia</b>	<b>0.04</b>						<b>0.42</b>	<b>0.01</b>
No	1197	85.7	1276	84.6	310	80.3	1	
Yes	200	14.3	232	15.4	76	19.7	1.09 [0.89; 1.34]	
<b>Head stroke</b>	NA							
No	1387	99	1513	99.4	386	98		
Yes	14	1	9	0.6	8	2		
<b>Headache</b>	0.12							
No	1088	77.5	1234	80.6	318	80.1		

<i>Variable</i>	<i>Smoking status</i>						<i>Current vs Non Smoker</i>	<i>Former vs Non Smoker</i>
	<i>Non Smoker</i>		<i>Current Smoker</i>		<i>Former Smoker</i>			
	n	%	n	%	n	%	n	
	1529 (39.6%)		1680 (43.5%)		416 (10.8%)			
Yes	315	22.5	297	19.4	79	19.9		
<b>Asthma</b>	0.56							
No	1313	91.9	1415	90.9	368	92.2		
Yes	116	8.1	141	9.1	31	7.8		
<b>Autoimmune disease</b>	0.30							
No	1402	98.2	1537	98.9	394	98.7		
Yes	25	1.8	17	1.1	5	1.3		
<b>Hypertension</b>	<0.001						<0.001	0.001
No	1282	91.4	1457	95.5	334	85.6	1	1
Yes	120	8.6	68	4.5	56	14.4	0.50 [0.37; 0.68]	1.79 [1.28; 2.52]
<b>Myocardial Infarction</b>	NA							
No	1393	99.9	1512	99.1	384	99		
Yes	2	0.1	14	0.9	4	1		
<b>Cardiac rhythm disorder</b>	0.003						0.006	0.34
No	1337	96	1481	97.8	370	94.9	1	1
Yes	56	4	34	2.2	20	5.1	0.55 [0.36; 0.85]	1.29 [0.77; 2.18]
<b>Neoplasia</b>	0.16							
No	1314	96.5	1447	97.2	364	95.3		
Yes	47	3.5	41	2.8	18	4.7		

Notre objectif dans cette étude était de dégager les caractéristiques cliniques des patients ex-fumeurs. Pour résumer nos résultats, dans le groupe des anciens fumeurs comparés aux non-fumeurs, les patients sont plus vieux en moyenne (45 ans,  $p < 0.001$ ), on retrouve plus d'hommes ( $p < 0.001$ ) et de personnes sans emploi ( $p = 0.002$ ). La durée de la maladie est plus longue de 4 ans dans ce groupe ( $p < 0.001$ ). Il n'y a pas, chez les ex-fumeurs, plus d'épisodes thymiques ni de troubles anxieux par rapport aux non-fumeurs et ils ne sont pas plus hospitalisés.

Les ex-fumeurs ne font pas plus de tentatives de suicides vie entière comparé aux non-fumeurs, ils ont par contre 3 fois plus de troubles d'usage des substances ( $p < 0.001$ ).

Pour les scores d'humeur, on ne retrouve pas de différence entre anciens fumeurs et non-fumeurs pour l'échelle de dépression (MADRS), de manie (YMRS) ou d'anxiété (STAY-A). Il n'y a pas non plus de différence significative sur les scores de labilité émotionnelle (ALS) et de fonctionnement (FAST). Les anciens fumeurs montrent des scores plus élevés aux échelles d'impulsivité ( $p < 0.001$ ) et d'hostilité ( $p < 0.001$ ).

Enfin, les ex-fumeurs ont plus de problèmes d'obésité abdominale (IMC et tour de taille plus élevé) que les non-fumeurs, ils souffrent plus de dyslipidémie ( $p = 0.01$ ) et d'hypertension artérielle ( $p = 0.001$ ).

#### 4. Discussion :

La présence du groupe des patients anciens fumeurs apporte de l'intérêt à cette étude, les autres travaux sur le sujet ne comparent souvent que les non-fumeurs et les fumeurs. Parmi les 3625 patients inclus dans l'analyse seulement 10,8% ont entrepris un sevrage tabagique. Ce qui semble très peu comparé au chiffre en population générale, pour rappel en 2019, en France, 31,9% des personnes entre 18 et 75 ans ont arrêté de fumer [50].

Chez les ex-fumeurs nous retrouvons qu'ils sont en moyenne plus âgés et que la durée de la maladie est plus longue que chez les non-fumeurs. Les patients qui réalisent un sevrage le font souvent après une durée plus longue d'évolution du trouble, et les thérapeutes ne proposent un arrêt du tabac qu'aux patients les plus stables sur le plan thymique comme l'indiquent Hefner et al. dans leur revue [30].

Concernant le nombre d'épisodes thymiques, on ne retrouve pas plus d'épisodes thymiques chez les ex-fumeurs ni plus de troubles anxieux. Contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature sur la survenue d'EDC suite à un sevrage [26 ; 30 ; 46], nous n'observons pas dans nos résultats une augmentation significative du nombre de dépression chez les patients ayant arrêté le tabac. Ceci peut suggérer que le sevrage ne représente pas un risque plus élevé de décompensation thymique ou de trouble anxieux.

Les résultats des scores cliniques vont dans ce sens, ils ne montrent pas de différence significative entre ex-fumeur et non-fumeur (OR=1 pour STAY-A et

MADRS). Ce résultat est en accord avec celui décrit plus haut sur le nombre d'EDC. Le sevrage tabagique ne semble pas être un facteur de décompensation thymique chez les patients bipolaires.

Toujours dans les scores cliniques ; les ex-fumeurs ont de plus haut niveau d'impulsivité (échelle BIS) et d'hostilité (échelle BDHI). Ces traits de personnalité persistent même après le sevrage tabagique. Il est possible que le tabac n'augmente pas directement l'impulsivité, mais qu'au contraire ce trait soit un facteur de risque pour le tabagisme. L'impulsivité et l'hostilité sont également des facteurs de risque pour les comportements suicidaires. Sur la comparaison entre non-fumeur et ex-fumeur, l'arrêt du tabac n'apparaît pas ici comme facteur de risque d'augmentation du nombre de TS.

Dans les troubles d'usage des substances les patients qui ont arrêté de fumer ont 3 fois plus de risque d'être dépendant à l'alcool (OR 2.74 [2.09 ; 3.60] et  $p < 0.001$ ) et 5 fois plus ( $p < 0.001$ ) de consommer du cannabis. On retrouve l'association entre une impulsivité élevée et le risque de trouble d'usage de substance décrit dans la littérature [20].

Les derniers résultats significatifs de cette étude pour les patients qui ont arrêté de fumer concernent les comorbidités somatiques. Les données sur l'IMC et le tour de taille sont significativement différentes entre le groupe d'anciens fumeurs et des non-fumeurs. On retrouve en effet une augmentation de l'IMC ( $p = 0.01$ ) et du tour de taille ( $p < 0.001$ ) chez les patients ayant arrêté de fumer. Ick et al. (2015) retrouvaient les mêmes résultats concernant ces données cliniques et elles ressortaient comme significatives dans l'analyse multinomiale. On retrouve plus de cas de dyslipidémie chez les patients ayant arrêté de fumer. Le risque était 1.5 fois plus élevé comparé aux patients n'ayant jamais fumé (OR 1.47 ;  $p = 0.01$ ). Le statut d'ancien fumeur apparaît dans cette étude transversale comme facteur de risque pour le développement d'un syndrome métabolique avec l'augmentation de l'IMC, du tour de taille et de la dyslipidémie. Comme le montre la littérature les patients en période de sevrage tabagique sont à risque de prise de poids importante. De plus l'augmentation de l'appétit et la prise de poids sont des effets secondaires des traitements généralement prescrits dans le trouble bipolaire (neuroleptiques atypiques notamment) [30].

Les anciens fumeurs ont également plus de risque d'avoir de l'hypertension artérielle (OR 1.79 [1.28; 2.52]), on a des patients plus âgés dans ce groupe et avec une durée de la maladie plus longue, des comorbidités somatiques sont donc apparues avant l'arrêt du tabac. Il est possible également que le sevrage ne soit proposé à ces patients que lorsque des complications somatiques apparaissent.

Dans le groupe des patients fumeurs, pour les caractéristiques démographiques, on retrouve plus souvent des hommes célibataires et sans emploi parmi les fumeurs comme l'a montré également la cohorte STEP-BD aux États-Unis (Waxmonsky et al 2005) ou l'étude de Hunt et al.

L'apparition du premier épisode thymique se fait plus tôt ( $p < 0.001$ ) chez les patients fumeurs ainsi que la première prise de médicament ( $p < 0.001$ ) par rapport aux non-fumeurs. On retrouve ici l'association entre l'apparition précoce du trouble et les comorbidités addictives qui était soulevée par STEP-BD. Notre étude, par son modèle transversal, ne permet pas de conclure au sens de l'association. Néanmoins l'âge jeune de la première prise de traitement n'est pas en accord avec la longue durée d'évolution du trouble non traité retrouvée dans les études précédentes (Bowden et al., 2012 ; *Medeiros et al.*, 2018).

De plus, l'étude STEP-BD retrouvait une association entre le statut tabagique et l'apparition de cycles rapides. Les patients qui présentent des cycles rapides sont plus fréquemment fumeurs dans STEP-BD (*Waxmonsky et al* 2005). On ne retrouve pas dans nos résultats de différences entre les 3 groupes. Ceci peut être expliqué par nos critères d'exclusion qui excluent les patients qui présentent un épisode thymique en cours. Les patients présentant des cycles rapides ont par définition plus d'épisodes thymiques par an et ont pu être exclus de l'étude pour la plupart.

Comparés aux non-fumeurs les patients fumeurs ont une durée de la maladie plus courte ( $p < 0.001$ ). Il est possible que les patients fumeurs sortent plus rapidement du suivi pour différentes raisons qui n'apparaissent pas dans les résultats.

Les fumeurs présentent plus d'épisodes maniaques que les non-fumeurs ( $p < 0.001$ ). Le statut de fumeur apparaît ici comme facteur de risque de présenter un épisode maniaque (OR 1.34 [1.15 ; 1.56]). Ce résultat est cohérent avec le nombre plus élevé d'hospitalisation en psychiatrie et la fréquence plus élevée de trouble bipolaire de type 1 chez les patients fumeurs dans cette étude. En effet l'épisode maniaque est un trouble psychiatrique grave qui nécessite par définition une hospitalisation. Ces résultats correspondent à ceux de plusieurs études qui retrouvent une augmentation des réadmissions en psychiatrie pour les patients fumeurs (*Kagabo et al.* 2019).

Les résultats pour les comportements auto-dommageables sont cohérents avec ceux de la littérature [10 ; 26 ; 35]. On retrouve plus fréquemment dans le groupe fumeur des antécédents de TS comparé au groupe non-fumeur (OR 1.45 ;  $p < 0.001$ ). Par contre on ne retrouve pas d'augmentation significative du nombre de TS vie entière entre fumeur et non-fumeur.

Concernant les consommations de substances le tabac apparaît clairement ici comme facteur de risque pour d'autres consommations chez les patients bipolaires. Le risque de présenter une dépendance alcoolique est 4 fois plus important chez les patients fumeurs (OR 4.12 [3.40 ; 4.99] et  $p < 0.001$ ). Les fumeurs ont 10 fois plus de risque d'être dépendant au cannabis ( $p < 0.001$ ).

On retrouve ici des résultats qui confirment l'hypothèse du tabac comme « porte d'entrée » vers d'autres consommations. Nous n'avons pas ici l'âge de début de chaque consommation mais nous pouvons extrapoler en nous appuyant sur les études précédentes. Heffner et al. retrouvent en effet une consommation d'alcool et de cannabis chez des sujets plus jeunes lorsqu'ils consomment du tabac (*Heffner et al.* 2008).

Le risque d'abus de substances sédatives est 2 fois plus élevé chez les fumeurs et anciens fumeurs, ce résultat peut s'expliquer par la diminution d'effets des traitements anxiolytiques lorsque le patient consomme également du tabac. Ils auront alors recours à de plus fortes doses de sédatifs ou de traitements anxiolytiques.

Pour les scores cliniques on retrouve des scores de dépression (MADRS) et d'anxiété (STAY-A) plus élevés chez le patient fumeur. La différence entre les groupes est faible (OR =1,01), bien que significative ( $p < 0.001$ ). On a donc bien des scores d'humeur et d'anxiété plus mauvais chez le fumeur comme retrouvé dans la littérature (Piasecki et al. 2016 ; *Dodd et al.*, 2010).

Les échelles de labilité émotionnelle (ALS), d'hostilité (BDHI) et d'impulsivité (BIS), ont des scores plus élevés chez les fumeurs ( $p < 0.001$ ). Nous retrouvons dans la littérature une corrélation entre une impulsivité élevée et le risque de passage à l'acte violent. Ces traits de personnalités, associés à une consommation de tabac se retrouvent dans le diagnostic de trouble de la personnalité borderline. Le *Design* de notre étude ne permet pas de dire dans quel sens se fait l'association. Si ce sont les traits d'impulsivité qui augmentent le risque de tabagisme ou le tabagisme qui augmente l'impulsivité.

On remarque également un score plus élevé sur l'échelle CTQ chez les fumeurs et anciens fumeurs. Les deux groupes de patients avaient des scores significativement plus élevés comparé aux non-fumeurs ( $p < 0.001$ ). Ce résultat suggère que les fumeurs et anciens fumeurs auraient subi plus de traumatismes, d'abus ou de maltraitance durant l'enfance.

Le Score sur l'échelle de fonctionnement global FAST est plus élevé dans le groupe fumeur comparé au groupe non-fumeur ( $p < 0.001$ ). Comme vu plus haut les patients fumeurs présentent un plus faible niveau socio-économique (*Waxmonsky et al.* 2005). L'absence d'emploi stable, de vie de couple ou d'entourage social satisfaisant se retrouve dans cette échelle. Ces critères socio-démographiques sont des facteurs de rechute lors des tentatives de sevrage comme le montre la littérature (*Thomson et al.* 2015).

Pour les pathologies cardiaques on retrouve moins de patients hypertendus, diabétiques et avec des troubles du rythme dans le groupe fumeur. Le tabac apparaît comme facteur protecteur pour l'hypertension, le diabète et les troubles du rythme quand on compare le groupe fumeur et non-fumeur (Respectivement OR 0.5 ;  $p < 0.001$  ; 0.57,  $p = 0.02$  et 0.55 ;  $p = 0.006$ ). Ce résultat peut sembler étonnant. Nous pouvons l'interpréter de cette manière. Il est possible que les patients bipolaires et fumeurs se voient proposer une aide à l'arrêt du tabac seulement au moment de l'apparition de pathologies somatiques. Le retard à l'information et à l'aide au sevrage chez les patients bipolaires est en effet bien documenté dans la littérature [30 ;55 ; 6054]. Les patients du groupe fumeurs sont également plus jeune et ont une moins longue durée d'évolution du trouble. Le tabagisme devient une préoccupation quand il a des effets sur la santé physique.

## Forces et limites :

Les forces de cette étude sont la taille de l'échantillon inclus dans l'analyse grâce à la cohorte FACE-BD. Avec 3625 sujet inclus nous avons obtenu une bonne puissance statistique pour cette étude transversale. L'évaluation systématique des patients par des professionnels formés des CEB rendent les diagnostics fiables. Les évaluations sont standardisées grâce à l'utilisation de questionnaires validés.

La présence du groupe de patient ancien fumeur nous a permis d'évaluer l'impact de l'arrêt du tabac. Ce sous-groupe fait l'originalité de cette étude.

Il existe plusieurs limites à cette étude. Tout d'abord son caractère transversal ne permet pas de tirer de lien de cause à effet entre le tabac et les complications somatiques et psychiatriques. Une étude de cohorte de ce type nous permet seulement de dire qu'il existe une influence de l'exposition au tabac sur des critères cliniques.

Les patients inclus dans l'étude sont tous suivis de manière régulière dans les centres expert bipolaire et sont stables sur le plan thymique comme le montrent les scores moyens au MADRS (10.60) et YMRS (2.40). Sont exclus les patients qui présentent des épisodes thymiques ou qui sont hospitalisés, donc les patients avec un trouble bipolaire non équilibré ou ceux ayant le plus de comorbidités psychiatriques. Cela peut constituer un biais de sélection.

La définition de la sévérité du trouble bipolaire reste floue et n'est pas décrite dans les classifications internationales (DSM-V et CIM-10). Seules sont données les sévérités des épisodes thymiques. Il n'existe donc pas de critère unique permettant de décider si le trouble s'aggrave ou s'améliore lors de l'arrêt ou de la diminution de l'exposition à un facteur de risque tel que le tabac. Cette étude réunit les principales caractéristiques cliniques somatique et psychiatriques qui pourraient altérer l'espérance et la qualité de vie des patients bipolaires.

Une grande partie des données obtenues pour cette étude le sont au moyen d'hétéro et d'auto-questionnaires, cette technique de recueil des données induit des biais d'information et de mémorisation.

Il manquait dans l'étude les données sur le type et la posologie des traitements prescrits qui peuvent jouer comme facteur de confusion notamment pour le syndrome métabolique ou les comorbidités cardiaques. Les traitements psychotropes sont un des principaux facteurs de risque de développement d'un syndrome métabolique dans la population des patients psychiatriques.

De la même manière nous n'avons pas de données concernant la quantité de tabac consommée par les patients (fumeurs ou ex-fumeurs), et les questionnaires remplis par les patients lors des évaluations peuvent induire un biais d'information, particulièrement en ce qui concerne la consommation de toxiques.

## Perspectives :

Nous avons ici comparé les groupes fumeur et ancien fumeur au groupe non-fumeur. Une comparaison entre les groupes fumeur et ancien-fumeur serait intéressante pour dégager la différence entre ces 2 groupes et les caractéristiques qui pourraient favoriser ou compliquer un arrêt du tabac.

Il serait intéressant de réaliser une analyse multivariée sur les résultats de l'analyse bivariée afin de déterminer quelles différences cliniques sont discriminantes parmi celles qui sont significatives entre les groupes.

Comme nous l'avons dit plus haut une étude de type prospective serait également intéressante à mener sur des patients fumeurs et des patients en sevrage tabagique pour suivre l'évolution de la maladie et du statut tabagique. Il faudrait cibler quels critères cliniques nous nous attendrions à voir s'améliorer ou à surveiller avec l'arrêt du tabac. Cette étude permet ainsi de dégager plusieurs pistes, les comorbidités addictives, les scores d'humeur, l'impulsivité, la prise de poids, le tour de taille et le bilan lipidique.

## 5. Conclusion :

La prise en charge du tabagisme chez les patients atteints de trouble bipolaire est essentielle, d'après la littérature il est responsable d'une forte diminution de l'espérance de vie. Néanmoins la population psychiatrique reste assez peu touchée par les messages de prévention et des progrès restent à faire concernant l'information et le traitement du tabagisme.

Le tabac apparaît dans cette étude comme facteur de risque important, altérant la qualité de vie des patients. Les fumeurs développent un trouble de l'humeur plus tôt, passent plus de temps à l'hôpital, ont plus de comorbidités addictives et plus d'antécédents de tentatives de suicides. Ils sont également plus impulsifs et montrent une plus grande labilité émotionnelle.

Dans le groupe des ex-fumeurs les caractéristiques psychiatriques se rapprochent de celles retrouvées chez le non-fumeur. On retrouve plus de complications somatiques dans ce groupe. Une aide à l'arrêt du tabac est trop souvent proposée plus tard aux patients bipolaires en raison des difficultés que représente le sevrage.

Un sevrage tabagique n'est pas anodin et il convient de surveiller l'évolution du trouble et les paramètres physiques des patients motivés par un arrêt du tabac. En effet les anciens fumeurs sont à risque d'obésité abdominale et de syndrome métabolique.

Des conduites à tenir ciblant spécifiquement les patients atteints de trouble bipolaire seraient à développer pour accompagner au mieux vers l'arrêt du tabac. Des études prospectives et interventionnelles sur l'évolution du trouble durant le sevrage tabagique seraient intéressantes à mener.

## Références

1. Adan, Ana, Gemma Prat, et Miquel Sánchez-Turet. « Effets of Nicotine Dependence on Diurnal Variations of Subjective Activation and Mood ». *Addiction (Abingdon, England)* 99, n° 12 (décembre 2004): 1599-1607. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00908.x>.
2. Benowitz, Neal L. « Nicotine Addiction ». Édité par Robert S. Schwartz. *New England Journal of Medicine* 362, n° 24 (17 juin 2010): 2295-2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890>.
3. Benowitz, Neal L. « Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 49, n° 1 (février 2009): 57-71. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>.
4. Berlin, Ivan, et Lirio S. Covey. « Pre-Cessation Depressive Mood Predicts Failure to Quit Smoking: The Role of Coping and Personality Traits ». *Addiction* 101, n° 12 (décembre 2006): 1814-21. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01616.x>.
5. Bonaldi C, Anne Pasquereau A, Hill C, Thomas D, Moutengou E, Nguyen-Thanh V, et al. Les hospitalisations pour une pathologie cardiovasculaire attribuables au tabagisme en France métropolitaine en 2015. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(14):281-90. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020\\_14\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_2.html)
6. Bordet, Régis, et Société française de pharmacologie et de thérapeutique. *Neuropsychopharmacologie*, 2019. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9782294752995>.
7. Bortolasci, Chiara Cristina, Heber Odebrecht Vargas, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, Luiz Gustavo Piccoli de Melo, Márcia Regina Pizzo de Castro, Estefania Gastaldello Moreira, Seetal Dodd, Décio Sabbatini Barbosa, Michael Berk, et Michael Maes. « Factors Influencing Insulin Resistance in Relation to Atherogenicity in Mood Disorders, the Metabolic Syndrome and Tobacco Use Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 179 (juillet 2015): 148-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.041>.
8. Bourgeois, Marc Louis, Christian Gay, Chantal Henry, et Marc Masson. *Les troubles bipolaires*, 2014.
9. Bowden, C.L., R.H. Perlis, M.E. Thase, T.A. Ketter, M.M. Ostacher, J.R. Calabrese, N.A. Reilly-Harrington, et al. « Aims and Results of the NIMH Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP- BD) ». *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18, n° 3 (mars 2012): 243-49. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00257.x>.
10. Breslau, Naomi, Lonni R. Schultz, Eric O. Johnson, Edward L. Peterson, et Glenn C. Davis. « Smoking and the Risk of Suicidal Behavior: A Prospective Study of a Community Sample ». *Archives of General Psychiatry* 62, n° 3 (mars 2005): 328-34. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.328>.
11. Carrà, Giuseppe, Francesco Bartoli, Cristina Crocamo, Kathleen T. Brady, et Massimo Clerici. « Attempted Suicide in People with Co-Occurring Bipolar and Substance Use Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 167 (2014): 125-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.066>.
12. Coles, Alexandria S., Julia Sasiadek, et Tony P. George. « Pharmacotherapies for Co-Occurring Substance Use and Bipolar Disorders: A Systematic Review ». *Bipolar Disorders* 21, n° 7 (2019): 595-610. <https://doi.org/10.1111/bdi.12794>.

13. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France) et Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France). *Référentiel de psychiatrie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. Tours: Presses universitaires François-Rabelais, 2014.
14. Crocq, M.-A., J. D. Guelfi, Patrice Boyer, Charles-Bernard Pull, et Marie-Claire Pull-Erpelding, éd. *Mini DSM-5®: critères diagnostiques*. Issy-les-Moulineaux: Publié par Elsevier Masson SAS, [2016], 2016.
15. Crump, Casey, Kristina Sundquist, Marilyn A. Winkleby, et Jan Sundquist. « Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study ». *JAMA Psychiatry* 70, n° 9 (1 septembre 2013): 931. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>.
16. Dervaux, Alain, et Xavier Laqueille. « Tabagisme et comorbidités psychiatriques ». *La Presse Médicale* 45, n° 12 (décembre 2016): 1133-40. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.03.011>.
17. Dodd, Seetal, Alan J.M. Brnabic, Lesley Berk, Paul B. Fitzgerald, Anthony R. de Castella, Sacha Filia, Kate Filia, et al. « A Prospective Study of the Impact of Smoking on Outcomes in Bipolar and Schizoaffective Disorder ». *Comprehensive Psychiatry* 51, n° 5 (septembre 2010): 504-9. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2009.12.001>.
18. Ducasse, D., I. Jausent, S. Guillaume, J.M. Azorin, F. Bellivier, R. Belzeaux, T. Bougerol, et al. « Increased Risk of Suicide Attempt in Bipolar Patients with Severe Tobacco Dependence ». *Journal of Affective Disorders* 183 (septembre 2015): 113-18. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.038>.
19. Dugas, En, Mp Sylvestre, Ek O'Loughlin, J Brunet, L Kakinami, E Constantin, et J O'Loughlin. « Nicotine Dependence and Sleep Quality in Young Adults ». *Addictive Behaviors* 65 (février 2017): 154-60. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.10.020>.
20. Eskander, Noha, Mina Emamy, Suhail M Saad-Omer, Farah Khan, et Nusrat Jahan. « The Impact of Impulsivity and Emotional Dysregulation on Comorbid Bipolar Disorder and Borderline Personality Disorder ». *Cureus*, 5 août 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.9581>.
21. Estrada, Elena, Sarah M. Hartz, Jeffrey Tran, Donald M. Hilty, Pamela Sklar, Jordan W. Smoller, Genomic Psychiatry Cohort Consortium, Michele T. Pato, et Carlos N. Pato. « Nicotine Dependence and Psychosis in Bipolar Disorder and Schizoaffective Disorder, Bipolar Type ». *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 171, n° 4 (2016): 521-24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32385>.
22. Fatseas, Melina, Fuschia Serre, Joel Swendsen, et Marc Auriacombe. « Effects of Anxiety and Mood Disorders on Craving and Substance Use among Patients with Substance Use Disorder: An Ecological Momentary Assessment Study ». *Drug and Alcohol Dependence* 187 (01 2018): 242-48. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.008>.
23. Gold, Alexandra K., Amy T. Peters, Michael W. Otto, Louisa G. Sylvia, Pedro Vieira da Silva Magalhaes, Michael Berk, Darin D. Dougherty, et al. « The Impact of Substance Use Disorders on Recovery from Bipolar Depression: Results from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Psychosocial Treatment Trial ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 52, n° 9 (2018): 847-55. <https://doi.org/10.1177/0004867418788172>.
24. Goldstein, Benjamin I., Boris Birmaher, David A. Axelson, Tina R. Goldstein, Christianne Esposito-Smythers, Michael A. Strober, Jeffrey Hunt, et al. « Significance of Cigarette

- Smoking among Youths with Bipolar Disorder ». *The American Journal on Addictions* 17, n° 5 (octobre 2008): 364-71. <https://doi.org/10.1080/10550490802266151>.
25. Gross, Grégory, Julia Maruani, Florence Vorspan, Victoire Benard, Chloé Benizri, Hélène Brochard, Pierre-Alexis Geoffroy, et al. « Association between Coffee, Tobacco, and Alcohol Daily Consumption and Sleep/Wake Cycle: An Actigraphy Study in Euthymic Patients with Bipolar Disorders ». *Chronobiology International* 37, n° 5 (mai 2020): 712-22. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1725542>.
  26. HAS. (2014, octobre). Arrêt de la consommation de tabac : Du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire\\_scientifique-\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf)
  27. Heffner, Jaimee L, Melissa P DelBello, David E Fleck, Robert M Anthenelli, et Stephen M Strakowski. « Cigarette Smoking in the Early Course of Bipolar Disorder: Association with Ages-at-Onset of Alcohol and Marijuana Use ». *Bipolar Disorders* 10, n° 7 (novembre 2008): 838-45. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00630.x>.
  28. Heffner, Jaimee L., A. Eden Evins, Cristina Russ, David Lawrence, Catherine R. Ayers, Thomas McRae, Lisa St Aubin, Alok Krishen, Robert West, et Robert M. Anthenelli. « Safety and Efficacy of First-Line Smoking Cessation Pharmacotherapies in Bipolar Disorders: Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial ». *Journal of Affective Disorders* 256 (01 2019): 267-77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.008>.
  29. Heffner, Jaimee L., Kristin E. Mull, Noreen L. Watson, Jennifer B. McClure, et Jonathan B. Bricker. « Smokers with Bipolar Disorder, Other Affective Disorders, and No Mental Health Conditions: Comparison of Baseline Characteristics and Success at Quitting in a Large 12-Month Behavioral Intervention Randomized Trial ». *Drug and Alcohol Dependence* 193 (01 2018): 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.034>.
  30. Heffner, Jaimee L., Jeffrey R. Strawn, Melissa P. DelBello, Stephen M. Strakowski, et Robert M. Anthenelli. « The Co-Occurrence of Cigarette Smoking and Bipolar Disorder: Phenomenology and Treatment Considerations ». *Bipolar Disorders* 13, n° 5-6 (septembre 2011): 439-53. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00943.x>.
  31. Henry, Chantal, Ophelia Godin, Philippe Courtet, Jean-Michel Azorin, Sébastien Gard, Frank Bellivier, Mircea Polosan, et al. « Outcomes for Bipolar Patients Assessed in the French Expert Center Network: A 2-Year Follow-up Observational Study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]) ». *Bipolar Disorders* 19, n° 8 (2017): 651-60. <https://doi.org/10.1111/bdi.12539>.
  32. Hossain, Sadaf, Pranita Mainali, Narmada Neerja Bhimanadham, Sundus Imran, Naveed Ahmad, et Rikinkumar S Patel. « Medical and Psychiatric Comorbidities in Bipolar Disorder: Insights from National Inpatient Population-Based Study ». *Cureus*, 12 septembre 2019. <https://doi.org/10.7759/cureus.5636>.
  33. Hunt, Glenn E., Gin S. Malhi, Michelle Cleary, Harry Man Xiong Lai, et Thiagarajan Sitharthan. « Prevalence of Comorbid Bipolar and Substance Use Disorders in Clinical Settings, 1990-2015: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 206 (décembre 2016): 331-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>.
  34. Ickick, R., S. Gard, M. Barde, M. Carminati, A. Desage, S. Guillaume, J. Scott, F. Bellivier, et FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators. « Physical and Mental Health Burden in Cases of Bipolar Disorder Classified as Current, Former, or Non-Tobacco Smokers ». *Journal of Affective Disorders* 208 (15 janvier 2017): 406-13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.022>.
  35. Ickick, R., I. Melle, B. Etain, P. A. Ringen, S. R. Aminoff, M. Leboyer, M. Aas, et al. « Tobacco Smoking and Other Substance Use Disorders Associated with Recurrent Suicide

- Attempts in Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 256 (01 2019): 348-57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.075>.
36. Jackson, James G., Francisco J. Diaz, Lucelly Lopez, et Jose de Leon. « A Combined Analysis of Worldwide Studies Demonstrates an Association between Bipolar Disorder and Tobacco Smoking Behaviors in Adults ». *Bipolar Disorders* 17, n° 6 (septembre 2015): 575-97. <https://doi.org/10.1111/bdi.12319>.
37. Jossier L. Éditorial. Lutte contre le tabac : une prévention à réinventer sans cesse. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(14):272-3. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020\\_14\\_0.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_0.html)
38. Kagabo, Robert, Jaewhan Kim, Jon-Kar Zubieta, Kristi Kleinschmit, et Kolawole Okuyemi. « Association between Smoking, and Hospital Readmission among Inpatients with Psychiatric Illness at an Academic Inpatient Psychiatric Facility, 2000-2015 ». *Addictive Behaviors Reports* 9 (juin 2019): 100181. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2019.100181>.
39. Klassen, Larry J., Martin A. Katzman, et Pratap Chokka. « Adult ADHD and Its Comorbidities, with a Focus on Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 124, n° 1-2 (juillet 2010): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.036>.
40. Lasser, Karen, J. Wesley Boyd, Steffie Woolhandler, David U. Himmelstein, Danny McCormick, et David H. Bor. « Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study ». *JAMA* 284, n° 20 (22 novembre 2000): 2606. <https://doi.org/10.1001/jama.284.20.2606>.
41. Magalhães, P. V., F. Kapczinski, A. A. Nierenberg, T. Deckersbach, D. Weisinger, S. Dodd, et M. Berk. « Illness Burden and Medical Comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder: Burden and Medical Comorbidity in Bipolar Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125, n° 4 (avril 2012): 303-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01794.x>.
42. Marques C, Quatremère G, Guignard R, Andler R, Pasquereau A, Nguyen-Thanh V. Focus. Les fumeurs français : qui sont-ils ? Résultats du Baromètre de Santé publique France 2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(14):291-4. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020\\_14\\_3.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_3.html)
43. McIntyre, Roger S., Ha T. Nguyen, Joanna K. Soczynska, Maria Teresa C. Lourenco, Hanna O. Woldeyohannes, et Jakub Z. Konarski. « Medical and Substance-Related Comorbidity in Bipolar Disorder: Translational Research and Treatment Opportunities ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 10, n° 2 (2008): 203-13.
44. Medeiros, Gustavo C., Beny Lafer, Flávio Kapczinski, Ângela Miranda-Scippa, et Karla M. Almeida. « Bipolar Disorder and Tobacco Smoking: Categorical and Dimensional Clinical Correlates in Subjects from the Brazilian Bipolar Research Network ». *Comprehensive Psychiatry* 82 (2018): 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.12.003>.
45. Michel, Laurent, et Jean-Philippe Lang. « Législation anti-tabac en psychiatrie : une chance pour les patients ? » *L'information psychiatrique* 85, n° 7 (2009): 621. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8507.0621>.
46. Murphy, C., & Abrams, D. B. (1996). Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(11), 534-538.
47. Nam, Eunji, et Sadaaki Fukui. « Tobacco, Alcohol, and Drug Use of People With Mood and Anxiety Disorders: Differential Impact of Family and Friends ». *Journal of Dual Diagnosis* 13, n° 2 (juin 2017): 124-32. <https://doi.org/10.1080/15504263.2017.1285092>.
48. Nierenberg, Andrew A., Sachiko Miyahara, Tom Spencer, Stephen R. Wisniewski, Michael W. Otto, Naomi Simon, Mark H. Pollack, et al. « Clinical and Diagnostic Implications of

- Lifetime Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the First 1000 STEP-BD Participants ». *Biological Psychiatry* 57, n° 11 (juin 2005): 1467-73. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.036>.
49. Nunes, Sandra Odebrecht Vargas, Luiz Gustavo Piccoli de Melo, Márcia Regina Pizzo de Castro, Décio Sabbatini Barbosa, Heber Odebrecht Vargas, Michael Berk, et Michael Maes. « Atherogenic Index of Plasma and Atherogenic Coefficient Are Increased in Major Depression and Bipolar Disorder, Especially When Comorbid with Tobacco Use Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 172 (1 février 2015): 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.038>.
50. Pasquereau A, Andler R, Arwidson P, Guignard R, Nguyen-Thanh V. Consommation de tabac parmi les adultes : bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019. *Bull Épidémiol Hebd.* 2020;(14):273-81. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020\\_14\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/14/2020_14_1.html)
51. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. (2015). [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours#ancreDocAss](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours#ancreDocAss)
52. Patten, C. A., J. C. Gillin, S. Golshan, T. D. Wolter, M. Rapaport, et J. Kelsoe. « Relationship of Mood Disturbance to Cigarette Smoking Status among 252 Patients with a Current Mood Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 62, n° 5 (mai 2001): 319-24. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0502>.
53. Perroud, Nader, Paolo Cordera, Julien Zimmermann, Giorgio Michalopoulos, Victor Bancila, Paco Prada, Alexandre Dayer, et Jean-Michel Aubry. « Comorbidity between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Bipolar Disorder in a Specialized Mood Disorders Outpatient Clinic ». *Journal of Affective Disorders* 168 (octobre 2014): 161-66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.053>.
54. Piasecki, Thomas M., Donald Hedeker, Lisa C. Dierker, et Robin J. Mermelstein. « Progression of Nicotine Dependence, Mood Level, and Mood Variability in Adolescent Smokers. » *Psychology of Addictive Behaviors* 30, n° 4 (juin 2016): 484-93. <https://doi.org/10.1037/adb0000165>.
55. Prochaska, Judith J, Reason S Reyes, Steven A Schroeder, Allen S Daniels, Allen Doederlein, et Brenda Bergeson. « An Online Survey of Tobacco Use, Intentions to Quit, and Cessation Strategies among People Living with Bipolar Disorder: Tobacco Use and Bipolar Disorder ». *Bipolar Disorders* 13, n° 5-6 (août 2011): 466-73. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00944.x>.
56. Purani, Himaj, Samantha Friedrichsen, et Alicia M. Allen. « Sleep Quality in Cigarette Smokers: Associations with Smoking-Related Outcomes and Exercise ». *Addictive Behaviors* 90 (2019): 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.10.023>.
57. Schuster, Randi M., Corinne Cather, Gladys N. Pachas, Haiyue Zhang, Kristina M. Cieslak, Susanne S. Hoepfner, David Schoenfeld, et A. Eden Evins. « Predictors of Tobacco Abstinence in Outpatient Smokers with Schizophrenia or Bipolar Disorder Treated with Varenicline and Cognitive Behavioral Smoking Cessation Therapy ». *Addictive Behaviors* 71 (août 2017): 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.02.028>.
58. Sinha, Akriti, Anam Shariq, Khaled Said, Abhinav Sharma, D. Jeffrey Newport, et Ihsan M. Salloum. « Medical Comorbidities in Bipolar Disorder ». *Current Psychiatry Reports* 20, n° 5 (mai 2018): 36. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0897-8>.
59. Stahl, Stephen M, et Nancy Muntner. *Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris: Médecine sciences publications, 2015.

60. Thomson, Daniel, Michael Berk, Seetal Dodd, Marta Rapado-Castro, Shae E. Quirk, Pernille K. Ellegaard, Lesley Berk, et Olivia M. Dean. « Tobacco Use in Bipolar Disorder ». *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience: The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 13, n° 1 (30 avril 2015): 1-11. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.1>.
61. Toma, Simina, Lisa Fiksenbaum, Danielle Omrin, et Benjamin I. Goldstein. « Elevated Familial Cardiovascular Burden Among Adolescents With Familial Bipolar Disorder ». *Frontiers in Psychiatry* 10 (2019): 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00008>.
62. Tsoh, J. Y., Humfleet, G. L., Muñoz, R. F., Reus, V. I., Hartz, D. T., & Hall, S. M. (2000). Development of major depression after treatment for smoking cessation. *American Journal of Psychiatry*, 157(3), 368-374.
63. Uhl, George R., George F. Koob, et Jennifer Cable. « The Neurobiology of Addiction ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1451, n° 1 (septembre 2019): 5-28. <https://doi.org/10.1111/nyas.13989>.
64. Vermeulen, Jentien M., Robyn E. Wootton, Jorien L. Treur, Hannah M. Sallis, Hannah J. Jones, Stanley Zammit, Wim van den Brink, Guy M. Goodwin, Lieuwe de Haan, et Marcus R. Munafò. « Smoking and the Risk for Bipolar Disorder: Evidence from a Bidirectional Mendelian Randomisation Study ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 17 septembre 2019, 1-7. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.202>.
65. Walker, Elizabeth Reisinger, Robin E. McGee, et Benjamin G. Druss. « Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *JAMA Psychiatry* 72, n° 4 (1 avril 2015): 334. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>.
66. Waxmonsky, Jeanette A., Marshall R. Thomas, David J. Miklowitz, Michael H. Allen, Stephen R. Wisniewski, Hongwei Zhang, Michael J. Ostacher, et Mark D. Fossey. « Prevalence and Correlates of Tobacco Use in Bipolar Disorder: Data from the First 2000 Participants in the Systematic Treatment Enhancement Program ». *General Hospital Psychiatry* 27, n° 5 (octobre 2005): 321-28. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2005.05.003>.
67. Weinstein, Sally M., et Robin J. Mermelstein. « Influences of Mood Variability, Negative Moods, and Depression on Adolescent Cigarette Smoking. » *Psychology of Addictive Behaviors* 27, n° 4 (2013): 1068-78. <https://doi.org/10.1037/a0031488>.
68. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition ISBN 978-92-4-000003-2
69. Wingo, Aliza P., et S. Nassir Ghaemi. « A Systematic Review of Rates and Diagnostic Validity of Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Bipolar Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, n° 11 (15 novembre 2007): 1776-84. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n1118>.
70. Wu, Ming-Kung, Hung-Yu Wang, Yen-Wen Chen, Pao-Yen Lin, Ching-Kuan Wu, et Ping-Tao Tseng. « Significantly Higher Prevalence Rate of Asthma and Bipolar Disorder Co-Morbidity: A Meta-Analysis and Review Under PRISMA Guidelines ». *Medicine* 95, n° 13 (mars 2016): e3217. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003217>.
71. Zareifopoulos, Nicholas, Aggeliki Bellou, Agathi Spiropoulou, et Kostas Spiropoulos. « Prevalence of Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Individuals Suffering from Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review ». *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 15, n° 6 (2 novembre 2018): 612-20. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1572730>.

72. Zulauf, Courtney A., Susan E. Sprich, Steven A. Safren, et Timothy E. Wilens. « The Complicated Relationship Between Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorders ». *Current Psychiatry Reports* 16, n° 3 (mars 2014): 436. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0436-6>.

# Etudes de cas

## 1. Mme G. : Rechute sur nombreuses hospitalisations

Née en 1974, Mme G. est vue au centre expert bipolaire en Juillet 2020

Eléments biographiques :

Mme G. vit seule, elle est célibataire et sans enfant, elle a coupé les ponts avec sa famille et rapporte peu de relations sociales lors de l'évaluation à l'aide de la FAST. Elle est sans emploi depuis 2011, déclarée en invalidité, elle touche l'AAH. Elle est sous curatelle.

Antécédents psychiatriques :

- Actuels :
  - TP depuis ses 28 ans
  - Traits de personnalité pathologique type Borderline
- Passés :
  - ESPT suite à des abus sexuels dans l'enfance
  - 6 TS dont 1 TS grave et 1 TS violente par pendaison.

Antécédents somatiques :

- BPCO post-tabagique
- Cholécystectomie en 2018.

Traitement au moment de l'évaluation :

TERALITHE LP 400 mg 2 cp le soir  
LAMOTRIGINE 100 mg 2 cp/jour  
QUETIAPINE 400 mg au coucher  
NOCTAMIDE 2 mg au coucher  
BRINTELLIX 20 mg  
LEXOMIL 6 mg 3 fois par jour.  
TERCIAN 30 mg matin et après-midi (+ 30 mg si besoin)

ATCD consommation de toxiques :

-Alcool : Addiction à l'alcool. Consommation occasionnelle actuellement.

-Statut tabagique : le test de Fangerström est coté à 10/10 le jour de l'évaluation. Mme G. fume depuis l'âge de 18 ans. Actuellement elle fume 1 paquet de tabac à rouler (30g) par jour. Elle a fait plusieurs tentatives de sevrage dont la dernière en début d'année 2020 pendant 4 mois (Janvier à Mai) à l'aide de substitut nicotiques gomme et patch avec suivie tabacologie. Elle fumait alors 3 cigarettes par jour. Reprise d'une consommation importante au moment de la Ré-hospitalisation en Mai 2020.

Histoire de la maladie :

Le diagnostic de trouble bipolaire de type 1 a été posé quand elle avait 28 ans. Le trouble est caractérisé par une polarité négative. On compte plus de 20 EDC et 4 épisodes (hypo)maniaques.

Au moment de l'évaluation, Mme G est hospitalisée en clinique privée depuis 2 mois pour EDC et suite à 2 TS par IMV. Elle sortait, en Février 2020, d'un précédent séjour de 2 ans dans la même clinique. Elle était retournée à domicile et avait entrepris une diminution de sa consommation tabagique à l'aide de TSN et un suivi addictologique 1 mois avant sa sortie. Des symptômes dysphoriques sont rapidement apparus durant le sevrage. Suite à des conflits conjugaux, elle connaît une rupture amoureuse. Les symptômes dépressifs s'aggravent alors. Elle fait 2 TS au mois de Mai 2020 et contactera son psychiatre qui l'hospitalise rapidement.

Durant son hospitalisation elle explique que le tabac lui sert à tromper l'ennui et comme moyen de socialisation.

Elle rapporte les symptômes suivants : tristesse de l'humeur tous les jours ou presque, perte de l'élan vital, difficultés à engager et poursuivre ses activités, perte de plaisir, sommeil et appétit correct. Angoisses fortes le matin avec amélioration en fin de journée. On note également une labilité émotionnelle, une irritabilité et des traits de personnalité cluster B.

Au moment de l'évaluation on retrouve à l'examen clinique un poids à 63 Kg pour 162 cm soit un IMC à 24. Son tour de taille est mesuré à 97 cm. Sur le bilan biologique on retrouve une diminution modérée du HDL cholestérol à 0,41 g/L.

Ce cas présente une patiente avec une forte dépendance tabagique. Une histoire de la maladie marquée par de nombreuses tentatives de suicides et hospitalisations pour rechutes dépressives. Le trouble bipolaire a été de diagnostic tardif, posé à 28 ans il est possible qu'il y ait eu des épisodes dans l'adolescence.

Depuis le diagnostic Mme G a connu de nombreuses rechutes dépressives dont plusieurs avec caractéristiques mélancoliques. L'équilibre thymique est actuellement de plus en plus difficile à atteindre.

Le tabagisme suit l'histoire de la maladie, la patiente ayant entrepris plusieurs sevrages elle reprend ses consommations dès qu'elle est réhospitalisée, utilisant le tabac comme automédication ou moyen de socialisation dans un milieu où la plupart des patients sont fumeurs.

Mme G. présente de plus une augmentation de son tour de taille ainsi qu'un début de dyslipidémie, les paramètres physiques et biologiques sont à surveiller car c'est une patiente à risque de développer un syndrome métabolique.

## 2. M. R. : Rechutes lors d'épisodes dépressifs.

M. R. est vu en pour la première fois en Août 2020 au CEB. Il est adressé par son psychiatre pour une évaluation thérapeutique car il présente de nombreuses rechutes dépressives. Il est question de l'introduction de LAMICTAL.

Eléments biographiques :

M. R. vit seul, il a divorcé en 2012. Il a un fils de 12 ans, c'est son ex-compagne qui en a la garde. Sans emploi depuis 2012, il touche une pension d'invalidité. Il est sous curatelle qu'il a demandée suite à des achats compulsifs durant les épisodes maniaques.

ATCD psychiatrique :

- 1 TS grave par arme à feu avortée il y a 6 ans.
- 4 hospitalisations pour EDC dont une en SPDT pour Mélancolie délirante.

ATCD somatiques : aucun.

Traitement actuel :

- MILNACIPRAN 50 mg 1-1-0
- MIANSERINE 60 mg 0-0-2
- CYAMEMAZINE 25 mg 1-1-2
- OLANZAPINE 10 mg 1-1-0
- TERALITHE LP 400 mg 3,5 cp soir
- LORMETAZEPAM 2 mg couché

ATCD familiaux :

- Père : IDM, diabète, cancer de la prostate
- Grand-mère maternelle : Décédée d'un cancer du côlon. Dépression.

Toxiques :

Tabac : fume depuis l'âge de 14 ans. Actuellement il fume 2 paquets de cigarettes par jour, dès le lever. Il a réalisé un sevrage avec du BUPROPION en 2008, pas de consommation pendant 4 mois. Le traitement a été arrêté ensuite en raison du diagnostic de trouble bipolaire. Il a essayé les TSN avec des gommes à mâcher, des patches et l'e-cigarette sans effet.

Test de Fangerström côté à 8/10 au moment de l'évaluation.

Caféine : M. R. boit 14 cafés par jour.

Pas de consommation d'alcool ni d'autres substances.

Histoire de la maladie :

Durant son enfance il rapporte de la maltraitance physique de la part de son père. Il aurait fait des épisodes dépressifs à l'adolescence mais ne se souvient plus des symptômes. Sa scolarité se déroule bien, il obtient son Baccalauréat et entre en école de Notariat. Il travaille comme Clerc de notaire pendant 10 ans. Il rencontre sa femme en 2002. Il rapporte un équilibre thymique durant cette période. Il commence sa consommation de tabac à l'âge de 14 ans.

Il devient père en 2008. Cet évènement marque le début des troubles, il a alors 38 ans. Il craint de reproduire les violences qu'il a subies durant son enfance sur son fils, ce qui provoque un fléchissement thymique important. Il présente un premier **épisode dépressif caractérisé** pour lequel il sera hospitalisé en Mai 2008. Il est alors traité par OLANZAPINE 10 mg par jour et PRAZEPAM 10 mg 4 comprimés par jour. Il ne rapporte pas d'amélioration avec ce traitement.

De 2008 à 2010 il rapporte un épisode d'exaltation et au moins 2 épisodes dépressifs. Il arrêtera son traitement rapidement à la sortie de la clinique.

Il est Hospitalisé à nouveau en 2010, pour un épisode dépressif caractérisé.

Pendant 5 ans il y aura peu de période d'euthymie. Il rapporte au moins 1 épisode dépressif par an.

En 2014/2015 il rapporte un épisode maniaque

En 2016 il est hospitalisé en SPDT pour un **épisode dépressif avec caractéristiques mélancoliques** et idées délirantes de persécution. Il restera hospitalisé 4 mois. Son traitement comprend DULOXETINE 60 mg 2cp par jour ; QUETIAPINE LP 300 mg 2 cp par j ; DIAZEPAM 10 mg ½ cp matin et soir ; et CYAMEMAZINE 25 mg 1 cp le soir. Il arrête rapidement son traitement à la sortie de l'hôpital. Il rapporte une mauvaise tolérance de la QUETIAPINE (plafonnement du regard).

En fin d'année 2016 il présente un **épisode maniaque** pendant lequel il fait des dépenses inconsidérées et se retrouve interdit bancaire. Il demande alors une curatelle.

Il est à nouveau hospitalisé en 2017 de Janvier à Mars pour un épisode dépressif faisant suite à l'épisode maniaque. Les sels de Lithium sont introduits durant cette hospitalisation, des tremblements apparaissent rapidement, entraînant la diminution de posologie du lithium. Son traitement comprend alors : Sels de Lithium LP 400 mg 2,5 cp par jour ; DIAZEPAM 10 mg ½ cp le soir et ALIMEMAZINE 20 gouttes le soir.

Depuis 2017 les périodes d'euthymie sont toujours rares. Néanmoins il ne rapporte plus d'épisode maniaque depuis 3 ans, les rechutes se faisant sur un versant dépressif. Il rapporte au moins 4 épisodes par an avec des périodes d'euthymie très courtes, inférieures à 1 mois entre les épisodes. Son trouble a évolué vers une cyclicité rapide.

Au moment de l'évaluation M. R. décrit une humeur triste depuis 1 mois. Une tension interne permanente, des idées de culpabilité et de dévalorisation fortes. Il souffre de troubles du sommeil avec des difficultés d'endormissement et de nombreux réveils nocturnes. Il rapporte une augmentation de son appétit avec une prise de poids de 4 Kg en 3 mois. Il présente des tremblements depuis l'introduction des sels de Lithium. Il ne décrit pas d'idées suicidaires.

Pour le cas de M. R. on note un diagnostic tardif, à l'âge de 38 ans. Le patient rapportant des EDC au moment de l'adolescence il est possible que le tabagisme qu'il a commencé à l'âge de 14 ans ait masqué les symptômes dysphoriques. On note une utilisation du tabac comme automédication comme décrit dans la littérature. Ce cas présente également des facteurs de risque suicidaires important, le sexe masculin, les antécédents de TS grave, le trouble bipolaire. Le tabagisme rajoute un facteur de risque supplémentaire.

Le traitement du sevrage à l'aide de BUPROPION a du être interrompu à cause du diagnostic de trouble bipolaire en 2008. Le patient a par la suite reconsommé à l'occasion d'une rechute dépressive. Les tentatives de sevrages à l'aide de TSN n'ont pas été efficaces, les sensations de craving décrites par M. R. étant très intenses.

L'évolution du trouble vers des cycles rapides rend difficile les tentatives de sevrage. Il lui sera proposé une diminution des traitements antidépresseurs en vue d'un arrêt. Ces traitements favorisent les cycles rapides. Une réintroduction de la QUETIAPINE à 300 mg (les effets secondaires étant apparus à 600 mg) pour le traitement de l'épisode dépressif en court. L'introduction de la LAMOTRIGINE pourra être rediscutée en cas d'échec du traitement par QUETIAPINE.

### 3. M. B. : Les polyconsommations.

M. B. est vu au centre expert bipolaire en Septembre 2020 pour une évaluation annuelle. Il est suivi CEB depuis 2015.

Eléments biographiques :

M. B. est âgé de 32 ans au moment de l'évaluation. Il est originaire de la région parisienne. Il est issu d'une fratrie de 3 enfants. Ses parents et ses frères et sœurs vivent toujours en région parisienne.

Durant sa scolarité il se décrit comme un enfant turbulent et dit s'être beaucoup ennuyé à l'école. Il n'a pas rencontré de difficultés de socialisation. Après le Bac il quitte la région parisienne et passe un BTS de Tourisme à Montpellier. Il poursuit ses études avec un master tourisme de 2013 à 2015 à Mende.

Actuellement il vit en couple. Il est sans emploi et perçoit l'AAH.

ATCD psychiatriques :

- Trouble bipolaire de type 1 : 6 épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques en 2010, 2011, 2014, 2 épisodes en 2015 et le dernier en 2019.
- 1 EDC en 2019
- Absence de TS

ATCD somatiques : Aucun

ATCD familiaux :

- Cousine paternelle bipolaire

Traitement actuel :

- TERALITHE LP 400 mg 3,5 cp
- RISPERIDONE 3 mg

Toxiques :

- Tabac : Consomme depuis l'âge de 16 ans. Sa consommation actuelle est estimée à 14 PA. Actuellement il fume entre 20 et 30 cigarettes par jour. Le test de Fangerström le jour de l'évaluation est estimé à 7/10, dépendance tabagique forte. Il a réalisé un sevrage tabagique de Septembre 2019 à Décembre 2019 à l'aide de TSN par Patches dosé à 14 mg. Il a repris sa consommation suite à une soirée pendant laquelle il a consommé de l'alcool.
- Alcool : consommation actuelle estimée à 2 verres standard 5 jours par semaine (2 verres de vin ou 2 bières). Avec tendance au *Binge Drinking*

ponctuellement lors de soirées (environ toutes les 3 semaines). On ne note pas de signe de dépendance physique à l'alcool.

- Cannabis : Dépendance au cannabis passée, sevré depuis 2012.
- Consommation ponctuelle de psychostimulants par le passé, arrêtée depuis 2012.

Histoire de la maladie :

Le trouble bipolaire de type 1 est diagnostiqué en 2008. Le patient est alors âgé de 20 ans et présente un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques suite à un voyage au Pérou où il dit avoir consommé de l'opium. Il décrit l'apparition d'une excitation psychomotrice avec tachypsychie, exaltation, insomnie et apparaissent rapidement des idées délirantes de thématiques mystiques congruentes à l'humeur.

Il est alors rapatrié et hospitalisé en France durant 1 semaine. Son traitement comprend alors de la RISPERIDONE 4 mg qu'il arrêtera de lui-même au bout de 7 mois après sa sortie.

Au mois de Mars 2010 il décrit un nouvel épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques après avoir consommé du cannabis. La clinique de cet épisode est similaire au précédent et il est hospitalisé durant 15 jours. La RISPERIDONE 4 mg est réintroduite. M. B. arrêtera son traitement au bout d'un an.

Il s'installe à Montpellier en 2011 pour ses études et consomme à nouveau du cannabis. En Septembre il est hospitalisé pour épisode maniaque durant 3 semaines. Il présente encore des caractéristiques psychotiques avec délire de thématique mégalomane et de mécanisme interprétatif. Un traitement par RISPERDAL CONSTA est introduit à sa sortie associé à du TEGRETOL 400 mg. M. B. arrête le TEGRETOL peu après sa sortie.

Il s'installe à Mende en 2013 pour poursuivre ses études. Il arrête le suivi psychiatrique et son traitement retard en 2014 car il n'en voyait plus l'utilité.

En Janvier 2015 il présente un nouvel épisode maniaque avec symptômes psychotiques. Il est hospitalisé 2 semaines. Il fait une rechute en Mars 2015 et est à nouveau hospitalisé. Son traitement est adapté et il sort avec du DEPAKOTE à 750 mg par jour, de la PALIPERIDONE 100 mg, du LOXAPAC et de l'ALPRAZOLAM.

M. B. Arrêtera progressivement le DEPAKOTE à cause d'une prise de poids.

Il reste stable sur le plan thymique durant 4 ans. Il arrêtera également la PALIPERIDONE car il ne souhaitait plus se rendre à l'hôpital de jour.

En Juillet 2019 il participe à un festival de musique. Il rapporte alors des nuits blanches avec des alcoolisations massives. La dette de sommeil et la consommation d'alcool provoque un nouvel épisode maniaque. Il sera hospitalisé d'Août à Septembre 2019. Durant son hospitalisation il entreprend un sevrage tabagique à l'aide de patch nicotinique. Un traitement par OLANZAPINE et TERALITHE lui est

prescrit à la sortie. L'OLANZAPINE est rapidement changée pour de la RISPERIDONE devant une prise de poids importante.

Il reprendra sa consommation de tabac en Décembre 2019 suite à une soirée où il consommera de l'alcool.

Le jour de l'évaluation il se présente euthymique, avec une légère tendance à la logorrhée et un contact assez familier, qui est habituel chez ce patient. Il se décrit comme quelqu'un d'impulsif. Le score à la *Baratt Impulsive Scale (BIS, 1995)* montre en effet une impulsivité modérée à 79/120. Il ne présente pas d'anxiété ni d'idées délirantes.

Au niveau des paramètres morphologiques il présente un surpoids modéré avec un poids à 90 Kg pour 180 cm soit un IMC à 27,8. Son tour de taille est mesuré à 109 cm. Il ne présente pas d'autres critères pour un syndrome métabolique.

Dans ce cas le tabac apparait comme porte d'entrée vers d'autres consommations, notamment de cannabis, d'opium et d'alcool. Ces poly consommations sont retrouvées comme les facteurs déclenchant les épisodes thymiques, le tout associé à une mauvaise hygiène de sommeil pour le dernier épisode, chez un patient peu observant pour le traitement et vulnérable.

De plus la consommation d'alcool favorise la rechute pour la consommation de tabac lors de la tentative de sevrage.

Ce patient présente un surpoids avec un tour de taille élevé et est à risque de développer un syndrome métabolique.

## Abréviations

AAH : Allocation Adulte Handicapé

ALS : *Affective and Liability Scale*

ACT : *Acceptation and Commitment Therapy*

APA : Antipsychotiques atypiques

ATCD : Antécédents

*BDHI : Buss and Durkee Hostility Inventory*

*BIS : Barratt Impulsivity Scale*

CEB : Centre Expert Bipolaire

*CGI : Clinical Global Impression*

*CTQ : Childhood Trauma Questionnaire*

EDC : Episode dépressif caractérisé

ESPT : Etat de Stress Post Traumatique

FACE-BD : *FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders*

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire

MAO : MonoAmine Oxydase

OR : *Odd Ratio*

PA : Paquet Année

*PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index*

SA : *Suicide attempt.*

SPDT : Soins Psychiatriques à la Demande d'un Tiers

STEP-BD : *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TCC : Thérapie Cognitive et comportementale.

TDA/H : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TP : Trouble Panique

TS : Tentative de suicide

TNS : Traitement Nicotinique de Substitution

## Table des illustrations

Figure 1 : Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe parmi les 18-75 ans, France, 2000-2019 .....	25
Figure 2 : Statut tabagique des 18-75 ans en France, évolution 2014-2019.....	25
Figure 3: Prévalence globale du tabagisme selon le sexe .....	27
Figure 4 Flow Chart .....	48
Table 1 Demography and marker of bipolar disorder .....	50
Table 2 Suicide Attempt and Substance Dependence/Abuse .....	52
Table 3 Clinical Scores .....	53
Table 4 physical characteristic .....	54

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

:

## Résumé

Le tabagisme est une comorbidité fréquente chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Il y a 3 fois plus de fumeurs chez ces patients que dans la population générale et la consommation de tabac réduit leur espérance de vie de 12 ans en moyenne.

Au niveau psychiatrique le tabac a des effets sur l'humeur, l'impulsivité et la régulation émotionnelle. Il est associé à l'augmentation de la survenue d'épisodes dépressifs et maniaques et donc à une augmentation du nombre d'hospitalisations en psychiatrie. Les réadmissions à l'hôpital et les difficultés pour atteindre l'équilibre thymique chez les patients altèrent leur qualité de vie.

L'augmentation de l'impulsivité augmente le risque de passage à l'acte suicidaire et de consommation de toxiques. L'impulsivité est également augmentée lors de la survenue d'épisodes maniaques quand le patient est fumeur. Elle rend plus difficile les tentatives de sevrage.

La dysrégulation émotionnelle provoquée par l'addiction au tabac rend plus vulnérable pour la survenue d'épisodes dépressifs caractérisés et induit un renforcement négatif de la consommation.

Sur le plan somatique les patients bipolaires sont plus vulnérables pour les complications cardiaques, métaboliques et respiratoires, le tabac étant un des principaux facteurs de risque identifié pour ces complications.

De plus les patients bipolaires rencontrent plus de difficultés lors des tentatives d'arrêt du tabac par rapport à la population générale et se voient moins souvent proposer une aide au sevrage alors que beaucoup en expriment le souhait.

L'étude observationnelle menée dans ce travail de thèse confirme l'hypothèse de la charge ajoutée par le tabac tant au niveau psychiatrique que somatique chez les patients bipolaires. Les deux groupes, des fumeurs et des ex-fumeurs, nous apporte en plus des informations sur les effets d'un arrêt du tabac. Il apparait que lors du sevrage tabagique le patient n'est pas plus à risque de développer un épisode dépressif.

Le fait que les patients soient plus souvent atteints de pathologie cardiaque et métabolique dans le groupe des ex-fumeurs nous laisse penser que la proposition d'aide au sevrage aux patients bipolaires survient trop tard dans l'évolution de la maladie. Les professionnels de santé, souvent moins inquiets lorsque que le tabagisme n'a pas provoqué d'effet physique mesurable, oublient souvent la charge psychiatrique causée par le tabac et repoussent les propositions d'aide au sevrage.

**Mots clés :** Trouble bipolaire, addiction, tabac, sevrage tabagique, psychiatrie, tabacologie