



**HAL**  
open science

# Identification des facteurs prodromiques dans le trouble bipolaire : une revue de littérature

François Beirnaert

► **To cite this version:**

François Beirnaert. Identification des facteurs prodromiques dans le trouble bipolaire : une revue de littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. <dumas-04589493>

**HAL Id: dumas-04589493**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04589493v1>**

Submitted on 27 May 2024

**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.



HAL Authorization

**UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

UFR DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2024

Thèse n°3027

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 29/04/2024 par François BEIRNAERT

Née le 27/01/1995 à Colombes

**Identification des facteurs prodromiques dans le trouble bipolaire : une revue  
de littérature**

Pr Marie TOURNIER, directrice de thèse

Jury

<b>Professeur Bruno AOUIZERATE</b>	<b>Président</b>
<b>Docteur Eléonore EMERIT</b>	<b>Juge</b>
<b>Docteur Claire ELKAEL</b>	<b>Juge</b>
<b>Docteur Tiphaine DROULOUT</b>	<b>Rapporteur</b>

## **TABLE DES MATIÈRES :**

<b>1. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE</b>	<b>10</b>
1.1 DÉFINITIONS	11
1.1.1 <i>Épisode maniaque</i>	11
1.1.2 <i>Épisode hypomaniaque</i>	12
1.1.3 <i>Épisode dépressif caractérisé</i>	14
1.2. LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES DES TROUBLES BIPOLAIRES	15
1.2.1 <i>Trouble bipolaire de type 1</i>	15
1.2.2 <i>Trouble bipolaire de type 2</i>	15
1.2.3 <i>Cyclothymie</i>	16
1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉVOLUTION	16
1.3.1 <i>Épidémiologie et évolution du trouble bipolaire de type 1</i>	16
1.3.2 <i>Épidémiologie et évolution du trouble bipolaire de type 2</i>	17
1.3.3 <i>Épidémiologie et évolution du trouble cyclothymique</i>	17
1.4 ÉVOLUTION DU TROUBLE BIPOLAIRE	18
1.5 FACTEURS DE RISQUE	18
1.6 FACTEURS PRONOSTIQUES	18
1.7. <b>Comorbidités psychiatriques des troubles bipolaires</b>	<b>19</b>
1.7.1 <i>Comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire de type 1</i>	19
1.6.2 <i>Comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire de type 2</i>	19
1.6.3 <i>Comorbidités psychiatrique du trouble cyclothymique</i>	20
1.7 <i>Comorbidités addictologiques et somatiques</i>	20
1.8 MORTALITÉ ET RISQUE SUICIDAIRE	21
1.9 <i>Impact fonctionnel du trouble bipolaire</i>	22
<b>2. PRINCIPE GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE</b>	<b>23</b>
2.1 PRISE EN CHARGE EN PHASE AIGUË	23
2.1.1 <i>Traitement médicamenteux</i>	23
2.1.2 <i>Électro-convulsivothérapie (ECT)</i>	24
2.2 PRISE EN CHARGE AU LONG COURS	25
2.2.1 <i>Psychothérapie</i>	25
2.2.2 <i>Éducation thérapeutique</i>	26
2.2.3 <i>Réhabilitation psychosociale</i>	26
<b>3. TRAVAIL PERSONNEL : REVUE DE LA LITTÉRATURE ABORDANT LES SYMPTOMES PRODROMIQUES DES TROUBLES BIPOLAIRES</b>	<b>27</b>
3.1 ENJEUX DE L'IDENTIFICATION PRÉCOCE DU TROUBLE BIPOLAIRE	27
3.2 OBJECTIFS DE LA REVUE DE LITTÉRATURE	28
3.3 MÉTHODOLOGIE	28
3.4 PRINCIPAUX RÉSULTATS	29
3.5 Caractéristiques des articles	31
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>39</b>
4.1 Principaux résultats	39
4.1.1 <i>Prodromes thymiques et anxieux</i>	39
4.1.1.1 <i>Prodromes thymiques</i>	39
4.1.1.2 <i>Prodromes anxieux</i>	40
4.1.2 <i>Prodrome tempéramentaux et comportementaux</i>	40

4.1.3 <i>Prodromes instinctuels et altération du sommeil</i>	40
4.1.4 <i>Prodromes somatiques du trouble bipolaire</i>	41
4.2 Interprétation des résultats	41
4.3 Principales limites	43
4.3.1 <i>Limites des revues de littérature</i>	43
4.3.2 <i>Limites des études originales</i>	43
4.3.3 <i>Limite de cette revue de littérature</i>	44

**REMERCIEMENTS :**

**AU RAPPORTEUR**

**Madame la Docteur Tiphaine DROULOUT,**

Ancienne praticien des hôpitaux de Bordeaux, psychiatre

Je suis honoré que vous ayez accepté d'être le rapporteur de ma thèse. Merci pour le temps accordé à la lecture de ce travail dans un timing un peu serré. Merci pour vos commentaires constructifs.

Veillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A LA DIRECTRICE DE THÈSE

**Madame la Professeure Marie TOURNIER**

Professeure des Universités

Praticien hospitalier, psychiatre,

Chef du pôle UNIVA

Centre Hospitalier Charles Perrrens, Bordeaux, Université de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de m'avoir toujours soutenu dans les moments les plus difficiles de rédaction de ce travail. Merci pour votre patience sans faille. Merci de m'avoir formé au sein de votre unité, la SUAB, qui m'a donné le goût pour poursuivre mes recherches dans ce domaine. Votre bienveillance et vos qualités pédagogiques sont un exemple à suivre pour tous.

AUX MEMBRES DU JURY

**Madame la Docteur Eleonore EMERIT**

Praticien Hospitalier, psychiatre

Pôle UNIVA, centre hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci Eleonore d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta bienveillance, ton enthousiasme et ton empathie envers les patients m'ont profondément marqué lors du stage passé avec toi à l'HAD. Je continuerai à appliquer tes précieux conseils dans ma pratique future.

**Madame la Docteur Claire ELKAEL**

Praticien Hospitalier, psychiatre

Centre expert bipolaire - PGU

Centre hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci Claire d'avoir accepté de faire partie du mon jury de thèse, te remerciant pour ta réactivité. Je suis content d'avoir pu te rencontrer durant les débuts de mon internat, et il était important pour moi que tu puisses être témoin de mon avancée.

AU PRÉSIDENT DU JURY

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier, Psychiatre

Pôle PGU - Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux

Merci d'avoir porté un intérêt à mon travail de thèse et je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de présider mon jury.

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

## A MES PROCHES

Merci à mes parents, merci de votre amour inconditionnel. La liberté que vous m'avez offert m'a donné des ailes.

A mes frères et sœurs, Paul, Clémence et Blandine observateurs attentifs de l'évolution du "petit frère".

Pour Iris, merci d'avoir été là sur les six derniers mois, qui ont été tellement intenses que je ne peux les décrire entièrement. Au plaisir de continuer de te découvrir, maintenant et pour les prochaines années qui nous attendent. A nos cafés, à nos dramas, nos révélations, beaucoup de patience. A notre futur qui s'annonce long et radieux !

A Tutur. Les yeux dans le vide à la gare de Pau, avec ton écran dans la poche, l'histoire était écrite ! A 3 on forme un sacré groupe. A nos premières parties de ping pong un peu timides, à la suite beaucoup plus intense ! Merci de me soutenir depuis tout ce temps !

A mes amis de Laennec, Loick, Camille, Mahault et Matthieu, je suis très fier d'avoir pu être témoin de vos débuts et de votre engagement les uns envers les autres. Vous m'avez vu grandir au fil du temps et m'avez gardé une place particulière auprès de vous. Merci d'être venus avec moi à Bordeaux, c'est un plaisir de vous avoir avec moi.

Aux Réunionnais, Anne-Gaëlle, Fabien, Emmie (oui toi aussi), Bigot, Iris, Jean-Guillaume, les rencontres les plus improbables de cet internat ! Merci pour ce groupe si séduisant et tropical !

A Mathilde, Clara et Wilcem, merci pour votre soutien indéfectible pendant l'externat et même avant. Merci de m'avoir encouragé à poursuivre ma voie, merci de m'avoir compris et de m'avoir rassuré dans les moments de doutes. A nos prochaines vacances tous les quatre !

A Mathilde, grande découverte de Bordeaux, merci pour ta spontanéité et ta bonne humeur ! Merci pour les 6 mois de coloc ensemble

A Andréa, la maman basque de Pau, puis la coloc, merci pour ta patience, ta gentillesse, ton écoute ... et au bailey !

A Noé, promis je t'apprendrais à organiser un lave-vaisselle, à ton incapacité à différencier les personnages d'animés et à ta patience légendaire sur overcooked ... C'eeeeest bien

A mes amis de promos Stéphane, Nathan, eliot, Manu, Laurie plein de bisous !

Aux Amigos du Val-d'oise, Chloé, Mathieu, Victor, Robin, Aude, Cécile, Guillaume, Cléa, Henri, Mathilda, merci d'être toujours là depuis tout ce temps. Vous m'avez vu galérer au fil des moments, mais tenir bon, c'est aussi grâce à vous ! A votre folie douce et au bowling !

Aux groupes SGDF de Franconville et Argenteuil

## **ABRÉVIATIONS :**

**AAH** : Allocation Adulte Handicapé

**ALD** : Affection Longue Durée

**AMM** : Autorisation de Mise en Marché

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**CDAPH** : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées

**CPAM** : Caisse primaire d'Assurance Maladie

**CRP** : C-Reactive protein

**DRESS-syndrome** : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

**DSM-V** : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorder - vol 5

**ECT** : Électroconvulsivothérapie

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**TCA** : Trouble du Comportement Alimentaire

**TCC** : Thérapie Cognitivo-Comportementale

**TDAH** : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

**TOP** : Trouble Oppositionnel avec Provocation

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **INTRODUCTION**

Les troubles bipolaires sont des pathologies psychiatriques d'évolution chronique et sévère dont la prévalence est estimée entre 1 et 5% dans la population générale (1). Leur impact sur la qualité de vie sociale, professionnelle et affective des patients et de leur entourage est majeur. Ces éléments font du trouble bipolaire la 6e cause de handicap dans le monde (2). De plus, l'espérance de vie des patients atteints de cette pathologie est diminuée d'environ dix ans par rapport à la population générale (3).

Cliniquement, ce trouble constitue un continuum au sein d'un large spectre symptomatique entraînant de multiples présentations de la pathologie rendant son diagnostic complexe (4). Le délai moyen entre l'apparition de la maladie et son diagnostic est de dix ans (4). Or, l'enjeu d'un diagnostic précoce du trouble est fondamental puisqu'une absence de prise en charge adéquate est à l'origine de plus nombreuses comorbidités, d'une plus grande sévérité des symptômes ainsi que d'une résistance aux traitements plus importante (5).

Il est donc essentiel d'optimiser la détection du trouble et l'intervention chez ces patients afin d'améliorer le pronostic global (6). Pour répondre à cette problématique, cette revue narrative de littérature a pour objectif de recenser les divers prodromes cliniques des troubles bipolaires.

# 1. ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE

Les troubles bipolaires sont des troubles psychiatriques fréquents, d'évolution chronique et caractérisés par une variabilité dans le temps, pathologique, de l'humeur, avec des épisodes de manie, hypomanie, dépression alternant avec des phases d'euthymie. Certains symptômes peuvent être ou devenir persistants au cours de l'évolution de la maladie, même lors de phase d'euthymie : altération des fonctions cognitives, du sommeil, du rythme circadien, du système immuno-inflammatoire et métabolique, altération neurodéveloppementale et neurophysiologique (7–11). Il s'agit d'affections génératrices de handicap, impactant la qualité de vie, les capacités cognitives, sociales et affectives des patients, et ce de façon chronique (1).

Le diagnostic de trouble bipolaire n'est pas toujours aisé, du fait de la difficulté du diagnostic différentiel en lien avec des similitudes de présentation entre certaines phases et d'autres diagnostics psychiatriques (trouble anxieux, trouble de la personnalité, déficit attentionnel, schizophrénie) ainsi qu'avec ses comorbidités fréquentes (trouble de l'usage de substance notamment). De plus, une symptomatologie discrète à l'apparition de la maladie couplée à une méconnaissance du trouble par le corps médical et soignant peuvent venir retarder le diagnostic. Aujourd'hui, il est constaté un retard diagnostique moyen de dix ans par rapport à l'apparition des premiers symptômes de la maladie (1).

## 1.1 Définitions

### 1.1.1 Épisode maniaque

Selon le DSM V (3), un épisode maniaque est défini comme suit :

**A.** Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).

**B.** Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.

2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).

3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.

4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.

5. Distractibilité (c.-à-d. que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.

6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (c.-à-d. activité sans objectif, non orientée vers un but).

7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

**C.** La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales, ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

**D.** L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

*N.B. : Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex. médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent, à un diagnostic de trouble bipolaire I.*

*N.B. : Les critères A à D définissent un épisode maniaque. Au moins un épisode maniaque au cours de la vie est nécessaire pour un diagnostic de trouble bipolaire I.*

### 1.1.2 Épisode hypomaniaque

L'épisode hypomaniaque est défini dans le DSM V (3) comme suit :

**A.** Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 4 jours consécutifs.

**B.** Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents

avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
2. Réduction du besoin de sommeil (p. ex. le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
3. Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler.
4. Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
5. Distractibilité (p. ex. l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex. la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

**C.** L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.

**D.** La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.

**E.** La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque.

**F.** L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement).

*N.B. : Un épisode hypomaniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex. médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être diagnostiqué comme un épisode hypomaniaque. Toutefois, la prudence s'impose car un ou deux symptômes (en particulier une augmentation de l'irritabilité, de la nervosité ou de l'agitation après la prise d'un antidépresseur) ne sont pas suffisants pour un diagnostic d'épisode hypomaniaque, et ne sont pas obligatoirement indicatifs d'une diathèse bipolaire.*

*N.B. : Les critères A à F définissent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont fréquents dans le trouble bipolaire I mais ne sont pas nécessaires pour poser ce diagnostic.*

### 1.1.3 Épisode dépressif caractérisé

Les épisodes dépressifs caractérisés sont définis comme suit dans le DSM V (3) :

**A.** Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (p. ex. se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

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

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

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

7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).

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

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

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

**C.** L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale

*N.B. : Les critères A à C définissent un épisode dépressif caractérisé. Les épisodes dépressifs caractérisés sont fréquents au cours du trouble bipolaire I mais leur présence n'est pas requise pour son diagnostic.*

*N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, un manque d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés compte tenu de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte .*

## 1.2. Les différentes formes cliniques des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires peuvent prendre différentes formes. Dans le cadre de cette thèse, nous retiendrons trois classifications du trouble bipolaire.

### 1.2.1 Trouble bipolaire de type 1

Le trouble bipolaire de type 1 est retenu lorsque le patient a répondu aux critères d'un épisode maniaque au moins une fois au cours de sa vie (3). Un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés et/ou épisodes hypomaniaques peuvent aussi être retrouvés dans la biographie de l'individu, mais ne sont pas nécessaires au diagnostic de trouble bipolaire de type 1. De plus, ces symptômes ne doivent pas être mieux expliqués par une autre affection psychiatrique (trouble du spectre schizophrénique notamment). Pour rappel, l'épisode maniaque, au contraire de l'épisode hypomaniaque, doit entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel, ou nécessiter une hospitalisation en cas de risque de dommage pour le patient ou pour autrui. Par définition, des caractéristiques psychotiques de l'épisode sont suffisantes mais non nécessaires pour retenir un épisode maniaque et donc un trouble bipolaire de type 1. Elles sont présentes au cours d'environ les deux tiers des épisodes maniaques.

On parle de cycle rapide lorsqu'il est constaté plus de quatre épisodes thymiques par an dans le cadre d'un trouble bipolaire de type 1.

### 1.2.2 Trouble bipolaire de type 2

Le trouble bipolaire de type 2 est caractérisé par la répétition d'épisodes thymiques constitués d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés et d'au moins un épisode hypomaniaque (3). L'épisode dépressif caractérisé doit durer au moins deux semaines et l'épisode hypomaniaque au moins quatre jours pour remplir les critères diagnostiques. Les symptômes

constatés doivent constituer un changement manifeste dans le fonctionnement et le comportement habituels de l'individu. Par définition, l'existence d'un épisode maniaque écarte le diagnostic de trouble bipolaire de type 2. Les épisodes thymiques induits par des substances, un traitement ou une maladie ne doivent pas conduire à un trouble bipolaire, à moins que ces symptômes persistent au-delà de l'effet physiologique d'une substance ou d'une maladie. Les épisodes d'hypomanie n'entraînent pas de handicap franc dans le fonctionnement de l'individu et peuvent ne pas être perçus comme pathologiques. L'entrée dans les soins est souvent motivée par un épisode dépressif caractérisé et la constatation d'un fonctionnement professionnel et social erratique, imprévisible, en fonction des fluctuations thymiques (12). Des éléments cliniques recueillis auprès d'apparentés et de proches peuvent être utiles à la pose du diagnostic (13). En comparaison avec le trouble bipolaire de type 1, les individus atteints de trouble bipolaire de type 2 souffrent le plus souvent d'une symptomatologie dépressive caractérisée (3). Cette pathologie peut donc être plus sévère et invalidante que le trouble bipolaire de type 1.

### 1.2.3 Cyclothymie

Le trouble cyclothymique se caractérise par une évolution chronique et fluctuante de l'humeur, constituée de plusieurs périodes avec des symptômes d'hypomanie et des symptômes dépressifs, distinctes les unes des autres dans le temps (3). Ces symptômes sont insuffisants en nombre, en sévérité, ou en durée pour répondre complètement aux critères d'un épisode thymique. Durant la période initiale de deux ans, les symptômes doivent être persistants (présents au moins la moitié du temps) et il ne doit pas être constaté de période libre de plus de deux mois. Bien que certains individus puissent avoir un fonctionnement normal au cours de certaines périodes d'hypomanie, sur l'ensemble de la durée d'évolution du trouble, il doit y avoir une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. L'altération du fonctionnement est souvent la conséquence de périodes prolongées de changement d'humeur, cycliques et souvent imprévisibles (14).

## 1.3 Épidémiologie et évolution

### 1.3.1 Épidémiologie et évolution du trouble bipolaire de type 1

La prévalence sur un an du trouble bipolaire de type 1 est estimée à 0,6% aux Etats-Unis (3). Il touche légèrement plus fréquemment les hommes que les femmes (ratio h/f = 1,1/1) (3). L'âge moyen du premier épisode maniaque ou du premier épisode dépressif est de dix-huit ans(3). Mais la pathologie peut se déclencher à tout âge de la vie, même sur des âges avancés (60 - 70 ans) (3).

Cependant, plus l'âge de déclenchement est tardif et plus les symptômes doivent faire rechercher un diagnostic différentiel, notamment une prise de substance ou une pathologie médicale non psychiatrique. De manière générale, 90% des personnes ayant présenté un épisode maniaque auront au moins un épisode récidivant (3). Un épisode maniaque précède dans 60% des cas un épisode dépressif (3).

### 1.3.2 Épidémiologie et évolution du trouble bipolaire de type 2

La prévalence sur un an du trouble bipolaire de type 2 est quant à elle estimée à 0,3% (0,8% aux Etats-Unis) (3). L'âge de début des troubles se situe au milieu de la troisième décennie, bien que celui-ci puisse se situer à tout âge de la vie. Le début des symptômes dans le trouble bipolaire de type 2 est donc légèrement plus tardif que dans le trouble bipolaire de type 1 (3). Le début des troubles se caractérise souvent par un épisode dépressif ; ainsi, 12% des sujets avec trouble bipolaire de type 2 auront reçu initialement un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (3). Des troubles anxieux, troubles de l'usage de substance ou troubles du comportement alimentaire peuvent précéder le trouble bipolaire et compliquer le diagnostic (15). Au cours de la vie, les épisodes dépressifs sont plus durables, plus fréquents et plus invalidants que les épisodes hypomaniaques. Comme pour le trouble bipolaire de type 1, on spécifie des cycles rapides s'il est constaté plus de quatre épisodes thymiques par an (5 à 15% des patients). La survenue d'un épisode maniaque vient changer le diagnostic vers un trouble bipolaire de type 1 dans 5 à 15% des cas (3). De plus, des symptômes d'épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'un épisode hypomaniaque, ou inversement des symptômes d'épisode hypomaniaque dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé peuvent être constatés, constituant des épisodes avec caractéristiques mixtes. Ils sont, de manière générale, sur-représentés chez les femmes, de même que les cycles rapides (3).

### 1.3.3 Épidémiologie et évolution du trouble cyclothymique

La prévalence sur un an du trouble cyclothymique est estimée entre 0,4 et 1% (3). Dans la population générale, le sexe ratio est équivalent entre les hommes et les femmes, mais en population clinique, les femmes sont surreprésentées, du fait d'un meilleur accès aux soins psychiatriques (3). Son âge de survenue se situe entre l'adolescence et le jeune âge adulte. Il est parfois considéré comme une prédisposition tempéramentale aux autres troubles thymiques. Le début est souvent insidieux, l'évolution chronique, et le risque de développer par la suite un trouble bipolaire de type 1 ou 2 se situe entre 15 et 50% (3). La survenue de ces symptômes à l'âge adulte doit être clairement différenciée d'un début de trouble bipolaire 1 ou 2.

## 1.4 Évolution du trouble bipolaire

Une majorité des patients reviennent à un bon niveau de fonctionnement entre les épisodes thymiques (16). Cependant, 15% des patients continueront à avoir un dysfonctionnement entre les épisodes et 20% des patients connaîtront un autre épisode thymique, sans période de rémission (17). La récupération fonctionnelle est largement décalée par rapport à la disparition des symptômes, en particulier sur la reprise de l'activité professionnelle. En résulte un niveau socio-économique plus bas à niveau d'éducation similaire par rapport à la population générale (12). Des altérations cognitives peuvent être persistantes (30% dans le trouble bipolaire de type 1, 20% dans le type 2) et expliquent en partie les difficultés professionnelles rencontrées par les patients (3). De plus, l'existence de cycles rapides est associée à un moins bon pronostic global.

## 1.5 Facteurs de risque

Le trouble bipolaire est une maladie d'origine multifactorielle. Le premier facteur de risque facilement identifiable est le facteur de risque génétique. Une histoire familiale de trouble bipolaire est un des facteurs de risque ayant la plus forte corrélation et le plus clairement établi (18). Le risque de développer un trouble bipolaire de type 1 ou 2 chez un apparenté au premier degré est 10 fois plus important qu'un individu dans le reste de la population (19). Par ailleurs, le trouble bipolaire n'est pas la seule pathologie psychiatrique à posséder des facteurs de risque génétiques. En effet, il semblerait que le trouble bipolaire et la schizophrénie partagent des facteurs génétiques, comme laissent le penser les co-agrégations familiales de ces deux pathologies (11). Des facteurs de risque environnementaux ont aussi été identifiés. On constate une part plus importante de troubles bipolaires dans les pays occidentaux à fort niveau de revenu (20). Il est également constaté une part plus importante de trouble bipolaire chez les personnes séparées, divorcées ou veuves que chez les personnes mariées ou célibataire, sans qu'une association de causalité claire n'ait été aujourd'hui montrée (21). Cependant, il a été clairement établi qu'être marié, avoir un haut niveau d'éducation et un temps d'évolution court de la maladie sont des facteurs de rémission fonctionnelle indépendants, dans le trouble bipolaire de type 1 et 2 (22). Les études observationnelles remarquent un meilleur rétablissement fonctionnel et social des personnes jeunes sortant d'un épisode thymique peu sévère, suggérant là aussi qu'une maladie prolongée a un impact négatif sur l'évolution clinique (22).

## 1.6 Facteurs pronostiques

Du fait de la différence d'accès aux soins, il semble difficile d'établir une différence nette de répartition du trouble bipolaire au sein des deux sexes (23). Cependant, il est constaté une différence

de profil de maladie et de comorbidité entre les hommes et les femmes. Les cycles rapides sont plus fréquents chez les femmes et les hypomanies avec caractéristiques mixtes plus récurrentes (3). De plus, l'accouchement peut être un déclencheur spécifique d'épisode hypomaniaque chez 10 à 20% des femmes en population générale, en particulier sur la période du post-partum (24). L'hypomanie du post-partum est suivie d'une dépression dans environ la moitié des cas (25).

Le taux de mortalité générale chez les sujets avec trouble bipolaire est deux fois plus élevé que dans la population générale (26). L'espérance de vie est réduite d'environ 10 ans et la mortalité précoce est principalement cardio-respiratoire. Le risque suicidaire est particulièrement important dans le trouble bipolaire. En effet, on constate un surrisque de suicide quinze fois plus important chez les personnes atteintes de trouble bipolaire par rapport la population générale (27). Les troubles bipolaires seraient de manière générale responsables de 25% des suicides ; ils seraient les troubles psychiatriques qui induiraient le plus de tentatives de suicide (27). Selon les études, environ 1 à 10% des patients souffrant de trouble bipolaire décèderont par suicide (28). De plus, il convient de ne pas oublier la mortalité accidentelle, auxquelles ces patients sont plus exposés en phase maniaque, ainsi que l'aggravation des maladies non psychiatriques (29). Le nombre de jours passés en dépression au cours de l'année ainsi que des antécédents de tentative de suicide sont des facteurs de risque de passage à l'acte suicidaire dans le trouble bipolaire (27).

## 1.7. Comorbidités psychiatriques des troubles bipolaires

### 1.7.1 Comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire de type 1

Les troubles psychiques associés sont très fréquents, en particulier les troubles anxieux qui surviennent chez trois quarts des sujets (30); le TDAH, les troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites et les troubles de l'usage d'une substance surviennent chez plus de la moitié des sujets ayant un trouble bipolaire de type I (31). Les patients adultes ont des taux élevés d'affections médicales graves et/ou non traitées (2). Le syndrome métabolique et les migraines sont plus fréquents chez les patients ayant un trouble bipolaire que dans la population générale (2,32). Plus d'un sujet sur deux ayant un trouble bipolaire répond également aux critères d'un trouble de l'usage d'alcool, et ceux qui ont les deux diagnostics sont plus à risque de faire des tentatives de suicide (33).

### 1.6.2 Comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire de type 2

Le trouble bipolaire de type 2 est plus souvent associé à des troubles mentaux comorbides, au premier rang desquels, les troubles anxieux. Environ 75% des patients ont un trouble anxieux et un

tiers souffrent d'un trouble de l'usage de substance (3). Ces patients ont plus fréquemment des troubles du comportement alimentaire. Environ 14% de ces patients ont présenté un trouble du comportement alimentaire (TCA), plus souvent des accès hyperphagiques que de l'anorexie mentale ou de la boulimie (3). Ces comorbidités ont tendance à suivre l'évolution de la maladie, les troubles anxieux et TCA étant plus fréquents lors des épisodes dépressifs et les troubles de l'usage de substance plus fréquents lors des épisodes d'hypomanie (3). Le risque suicidaire est élevé dans le trouble bipolaire de type 2. Environ 33% des patients ont un antécédent de tentative de suicide (3). La létalité de ces tentatives de suicide est plus élevée dans le trouble bipolaire de type 2 que dans le type 1 (3). Il semblerait qu'il existerait un lien de causalité entre facteur génétique et comportement suicidaire puisque le risque suicidaire est 6,5 fois plus élevé chez les apparentés au premier degré de trouble bipolaire de type 2 que chez les apparentés au premier degré de trouble bipolaire de type 1 (3).

### 1.6.3 Comorbidités psychiatrique du trouble cyclothymique

On constate que le trouble cyclothymique est associé à une majoration des troubles de l'usage de substance et des troubles du sommeil (3). Chez l'enfant, il majore le risque de troubles de déficit attentionnel avec ou sans hyperactivité (3).

## 1.7 Comorbidités addictologiques et somatiques

Le trouble bipolaire est considéré comme une maladie multidimensionnelle. Il y est associée une symptomatologie non psychiatrique sévère, au premier rang desquels des maladies cardio-métaboliques (34). Le syndrome métabolique se caractérise par la présence d'au moins trois symptômes sur les cinq suivants : pression artérielle > 130/85, périmètre abdominal > 102 cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes, triglycérides > 150mg.L-1, HDL<40mg.L-1, glycémie à jeun > 110mg.L-1. Ce syndrome augmente le risque de développer un diabète, de subir un accident vasculaire cérébral, ou un accident cardio-vasculaire (35). Le taux de syndrome métabolique dans la population générale est évalué à 20% alors que dans la population présentant un trouble bipolaire, ce taux est estimé à 30 voire 50% selon certaines études (34). De même, la fréquence du diabète de type 2 est trois fois plus importante dans cette population que dans la population générale (36).

On peut expliquer ce surrisque par différentes raisons :

- Le mode de vie : Les fluctuations thymiques ont une influence sur la qualité de l'alimentation et sur l'activité physique. Aussi, la plus forte consommation de tabac et d'alcool dans les troubles bipolaires explique en partie ce sur risque cardiovasculaire.

- Les traitements : Les antipsychotiques, ainsi que certains anticonvulsivants, peuvent être responsables d'une dérégulation glucido-lipidique (37).
- Obésité/surpoids : Il a été montré que le risque de rechute d'un trouble bipolaire était plus important chez des patients atteints d'obésité ou de surpoids (38). A l'inverse, des acides gras poly-insaturés pourraient jouer un rôle sur le psychisme. En effet, il a été montré un effet antidépresseur chez l'animal des acides gras poly-insaturés.
- Inflammation et stress oxydatif : Le stress oxydatif est responsable d'une augmentation du taux de cytokines, interleukine et CRP, eux même responsables d'un surrisque cardiovasculaire (39). De plus, une accumulation de radicaux libres est responsable d'une résistance à l'insuline et d'une accumulation de graisses athérogènes (40).
- Métabolisme glucidique : Il existe une augmentation de la prévalence du diabète de type II, en particulier chez les sujets atteints d'un trouble bipolaire de type II (40). Cette co-occurrence peut être expliquée par une augmentation du taux de cortisol, mais aussi par des facteurs génétiques communs aux deux pathologies (40). La co-occurrence des deux maladies pourrait être aussi expliquée par une possible dysfonction mitochondriale, potentiellement responsable des deux maladies (40). Ces constatations sont en faveur de causes communes entre les deux maladies entraînant la nécessité d'une surveillance métabolique des patients atteints de trouble bipolaire.

## 1.8 Mortalité et risque suicidaire

Le trouble bipolaire est la pathologie psychiatrique avec le plus fort risque de décès par suicide (risque suicidaire 10 à 30 fois plus élevé que dans la population générale) (41). Ainsi, 20 à 60% des patients ont au moins un antécédent de tentative de suicide et 20% d'entre eux décèdent par suicide(27). La suicidalité est multifactorielle et se compose de quatre catégories principales : les idéations suicidaires, la planification suicidaire, les comportements auto-agressifs et les comportements suicidaires. Les comportements suicidaires sont la synthèse des trois autres catégories principales. Les comportements suicidaires peuvent être divisés en deux groupes : les comportements suicidaires impulsifs, épisodiques, difficiles à prédire, qui mènent rapidement à une tentative de suicide et les comportements suicidaires planifiés, qui sont progressifs et s'installent sur une durée plus longue avec des pensées plus organisées et consistantes. L'impulsivité est souvent présente lors d'épisodes maniaques ou hypomaniaques mais peut être persistante lors de période d'euthymie. L'ensemble de ces conduites suicidaires sont fréquentes dans les troubles bipolaires.

On peut mesurer l'impulsivité par la BIS-11 (Barratt Impulsivity Scale) (42) qui se compose de l'attention, de l'impulsivité non planifiée et de l'impulsivité motrice. L'impulsivité motrice est plus fréquemment constatée lors d'épisodes maniaques ou hypomaniaques avec des comportements à risques, une hypersexualité et un défaut de jugement, tandis que l'impulsivité non planifiée est plus souvent liée aux épisodes dépressifs avec difficulté de gestion des impulsions (43). Certaines études indiquent que l'impulsivité serait un facteur prédictif de tentative de suicide plus important qu'une planification suicidaire, indépendamment de la psychopathologie (44).

## 1.9 Impact fonctionnel du trouble bipolaire

Les troubles bipolaires ont un impact fonctionnel important sur la vie des patients, même lorsque ceux-ci sont intégrés dans le système de soin et en phase euthymique. En effet, environ la moitié des patients atteints d'un trouble bipolaire n'ont pas d'activité professionnelle stable (45).

Les coûts sociétaux du trouble bipolaire se divisent en trois catégories : les coûts directs, qui correspondent à la dépense de santé en lien avec la maladie (dépense de médicament, frais d'hospitalisation, transport médical ... ), les coûts indirects, qui correspondent à la perte de productivité liée à la maladie et le coût des arrêts maladie, et les coûts intangibles, qui correspondent à la perte de qualité de vie (limitation fonctionnelle par exemple). Les coûts intangibles ne sont pas des coûts monétarisés, mais une évaluation qualitative des coûts de la maladie. Les dépenses engagées dans les soins des patients atteints de trouble bipolaire ne peuvent pas être considérées uniquement comme une somme de dépenses réalisées mais doivent être comprises comme des investissements. En effet, la question posée est de comparer le coût d'une prise en charge avec le coût d'une absence de prises en charge. En France, jusqu'en 2024, différentes aides financières existent pour compenser les pertes de finances engendrées par la maladie et les potentielles hospitalisations. En premier lieu, l'allocation pour adulte avec handicap (AAH) constitue un salaire à taux plein de 1016€ par mois (46). Elle est attribuée par la CDAPH après demande par le médecin. Le trouble bipolaire fait également partie des trente maladies pouvant donner accès à une ALD (affection longue durée) qui donne droit à une exonération du ticket modérateur par la CPAM (47).

L'impact du trouble bipolaire sur le taux d'emploi des patients atteints de cette maladie est difficile à évaluer du fait d'une grande disparité de calcul et d'évaluation en fonction du pays concerné, du type de soins entrepris, de la couverture sociale impliquée, des variations monétaires et de l'inflation, mais aussi de la différence de traitement et de prise en charge dans le temps, de la fiabilité des registres médicaux et sociaux (45). Cependant, de manière générale, le taux de chômage

chez les patients atteints de trouble bipolaire est plus important que dans la population générale (48).

## 2. Principe généraux de prise en charge du trouble bipolaire

### 2.1 Prise en charge en phase aiguë

Devant un épisode thymique aiguë, qu'il soit dépressif, maniaque ou mixte, la priorité de prise en charge consiste en l'évaluation et la protection contre les conduites à risque et le risque suicidaire, en s'appuyant sur des échelles psychométriques.

#### 2.1.1 Traitement médicamenteux

Les traitements thymorégulateurs, les sels de lithium et certains antiépileptiques, ont une indication en première intention quelle que soit la polarité de l'épisode et doivent être instaurés le plus précocement possible. Ils ont une efficacité curative puis préventive de la rechute et de la récurrence.

#### LITHIUM

Il s'agit du traitement thymorégulateur de référence dans les troubles bipolaires. Il présente la meilleure efficacité sur le risque suicidaire et sur l'impulsivité, il est donc à privilégier en cas d'idées suicidaires ou d'antécédents de tentatives de suicide. Il est à instaurer autant sur des épisodes dépressifs que maniaques ou hypomaniaques (49). L'efficacité du lithium se retrouve à partir de quatre semaines de traitement à dose efficace (entre 0,8g.L-1 et 1,2g.L-1). Sa marge thérapeutique étroite rend nécessaire une surveillance hebdomadaire à l'instauration du traitement ainsi qu'une surveillance continue au long cours avec dosage sanguin régulier. Il est nécessaire de rechercher les signes cliniques de surdosage à chaque entretien avec le patient dont les nausées, tremblements, soif, trouble de l'équilibre sont les plus fréquents. Les effets secondaires potentiels sont la somnolence, les tremblements des mains, les troubles digestifs et les perturbations thyroïdiennes.

#### LAMOTRIGINE

La lamotrigine est un antiépileptique à utiliser en prévention des phases dépressives. Malgré l'absence d'AMM en France, des méta-analyses ont également montré son efficacité curative. Elle présente l'avantage d'être souvent bien tolérée par les patients et avoir peu d'effet secondaire hormis le risque allergique avec des éruptions cutanées pouvant être sévères. En effet, le risque rare de syndrome de Lyell, DRESS syndrome ou de Steven-Johnson (issues potentiellement fatales) est

notable et rend nécessaire une instauration lente et progressive de la molécule. Le professionnel de santé sera donc attentif à la survenue d'éruption cutanée, syndrome grippal, fièvre, inflammation de ganglions, hématomes et saignements inattendus, irritation de la bouche et des yeux. Le risque de survenue de ces effets secondaires est augmenté par la co-prescription d'autres antiépileptiques.

### ACIDE VALPROÏQUE

L'indication de l'acide valproïque est retenue en cas d'épisode maniaque avec contre-indication ou mauvaise tolérance du lithium. Elle est cependant élargie par la littérature scientifique au traitement des épisodes dépressifs et mixtes bipolaires, ainsi qu'au traitement de prévention. Une limite importante de prescription de ce médicament est liée aux effets tératogènes. En effet, la prise d'acide valproïque pendant la grossesse engendre un risque accru de malformation et de troubles du développement, intellectuel et comportemental (50). Ainsi, il n'est prescrit chez les femmes en âge de procréer uniquement en cas d'absolue nécessité. Cette prescription doit être réalisée par un médecin spécialiste (psychiatre, pédopsychiatre) et exige une contraception efficace. La patiente aura à signer un accord de soins. Aussi, la prescription chez l'homme dans les trois mois avant la conception engendre un surrisque plus faible de malformation et de trouble du développement. Le projet parental doit donc être discuté et organisé avec le médecin du patient.

### CARBAMAZEPINE

La carbamazépine est un anti-épileptique utilisé comme thymorégulateur depuis les années 1970 en cas de contre-indication ou de résistance au lithium (51). Il présente l'inconvénient d'interagir avec de nombreux autres médicaments (notamment les contraceptifs oraux), rendant son utilisation délicate. De plus, à l'image de l'acide valproïque, le risque de malformations lors de la grossesse est 2 à 3 fois plus important qu'en population générale, rendant l'utilisation d'une contraception mécanique nécessaire.

Les antipsychotiques de seconde génération peuvent être également utilisés dans les troubles bipolaires mais uniquement en phase aiguë pour leur action antimaniaque. Ils peuvent aider à traiter un épisode maniaque et certains peuvent être maintenus pour limiter le risque de rechute dans la limite d'une durée de 6 mois. Ils sont ainsi utilisés comme traitements adjuvants des traitements thymorégulateurs, en particulier lors de caractéristiques psychotiques.

#### 2.1.2 Électro-convulsivothérapie (ECT)

L'ECT peut être utilisée de manière curative pour mettre fin à l'épisode thymique (52). Elle est indiquée lors de l'échec des autres alternatives, ou lorsque les symptômes mettent en jeu le

pronostic vital du patient. Il peut s'agir d'un état catatonique réfractaire aux traitements pharmacologiques ou d'un épisode maniaque sévère résistant aux thérapeutiques. L'ECT consiste en une dizaine de séances à raison de deux séances par semaine pour traiter l'épisode thymique, qu'il soit maniaque ou dépressif. Le manque relatif de données sur l'efficacité de l'ECT tend à faire croire au corps médical à un risque de virage maniaque induit par cette thérapeutique. Il semble au contraire que la poursuite des séances d'ECT en cas de virage maniaque permettrait à terme un meilleur contrôle de l'humeur (53). De récentes études tendent à prouver l'efficacité de l'ECT sur toutes les phases thymiques du trouble bipolaire, en particulier chez les patients les plus âgés (54). Cependant elles ont pour effet secondaire une atteinte de la mémoire rétrograde, souvent permanente. Les patients ont très souvent du mal à se souvenir de la période au cours de laquelle les ECT ont été réalisés. Au contraire, l'amnésie antérograde consécutive aux ECT est transitoire et spontanément résolutive.

## 2.2 Prise en charge au long cours

Selon la HAS, les objectifs de prise en charge au long cours sont de stabiliser l'humeur, prévenir les rechutes, dépister et traiter les comorbidités (psychiatriques et somatiques), favoriser l'adhérence du patient aux soins, favoriser la qualité de vie et l'autonomie du patient, préserver au maximum le fonctionnement social et professionnel, affectif et relationnel du patient (55). Ces objectifs de prise en charge nécessitent une collaboration étroite entre les intervenants de santé : psychiatre ou pédopsychiatre, médecin généraliste, personnel de santé scolaire ou professionnel, acteurs sociaux etc.

### 2.2.1 Psychothérapie

La psychothérapie se réalise sur indication médicale, en fonction des besoins et des capacités d'élaboration du patient. Différentes thérapies ayant montré un intérêt dans la gestion et l'évolution des troubles bipolaires peuvent être proposées : thérapie cognitivo-comportementale, thérapie interpersonnelle, thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux, thérapie interpersonnelle, thérapies familiales et systémiques. Les objectifs principaux d'une psychothérapie dans le trouble bipolaire sont l'acceptation du diagnostic par le patient, limiter l'impact des rechutes par l'acceptation de l'évolution de la maladie ainsi que par une meilleure identification des signes annonciateurs de rechutes, favoriser l'observance aux traitements médicaux et médicamenteux, limiter le risque suicidaire, favoriser la gestion de symptômes résiduels potentiels en phase euthymique ainsi que favoriser l'autonomie du patient (56).

### 2.2.2 Éducation thérapeutique

D'après l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient (57). Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, ainsi que les comportements de santé et de maladie du patient. Elle concerne tous les âges de la vie du patient. L'approche de l'éducation thérapeutique a connu un bond dans les années 1990 avec l'émergence de groupe de patients atteints du VIH. En effet, l'épidémie a permis l'émergence du "patient réformateur social", revendiquant des droits et une relation plus horizontale du soin. De plus, l'amélioration des techniques de l'information à partir des années 1990 et à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle a accéléré la possibilité de rendre "sachants" les patients, leur donnant accès à une meilleure compréhension et un meilleur contrôle de leur maladie, qu'elle soit somatique ou psychique (58). L'éducation thérapeutique a une place centrale dans les soins du trouble bipolaire. Elle permet d'améliorer l'adhésion du patient aux soins de manière générale et de repérer de manière autonome et précoce les signes annonciateurs d'un épisode thymique, qu'il soit dépressif ou maniaque (59). Ces programmes permettent aux patients de gérer de manière plus adaptée les facteurs de stress. Ils peuvent également être proposés aux familles des patients, permettant une meilleure compréhension de l'entourage et d'améliorer l'image de la maladie.

L'éducation thérapeutique se divise en trois axes de travail : pédagogique avec un abord éducatif, psychologique avec un accompagnement et un soutien émotionnel et comportemental avec le travail sur l'acquisition d'habiletés pour gérer la maladie et la vie personnelle.

La particularité de l'éducation thérapeutique dans les soins psychiatriques est que l'apprentissage de la maladie dépend des soignants encadrant le patient mais aussi de son parcours de soins et de l'évolution de sa maladie. L'éducation thérapeutique s'inscrit dans une stratégie globale des établissements de santé, en coordination avec les ARS qui ont pour rôle de labelliser les différents programmes d'éducation thérapeutique (60).

### 2.2.3 Réhabilitation psychosociale

La réhabilitation psychosociale est intéressante pour certains patients les plus sévères, avec pour objectif de travailler l'autonomie et le fonctionnement du patient au long cours. La réhabilitation repose sur l'idée que toute personne est capable d'évoluer vers un projet de vie choisi. Elle concerne différents champs de la personne : clinique (symptômes, traitements), fonctionnel (capacité cognitives, relationnelles, autonomie) et social (logement, gestion d'un budget, retour à

l'emploi). Elle se base toujours sur les capacités préservées des personnes et les utilise pour pallier au mieux aux déficits. La réhabilitation psychosociale, le rétablissement et l'inclusion des personnes souffrant de troubles psychiques sont aujourd'hui considérés comme une priorité de santé publique (61). Les traitements médicamenteux permettent une stabilisation des symptômes cliniques mais il persiste souvent des difficultés cognitives (mémoire, attention, fonctions exécutives, lenteur de traitement des informations), des difficultés de cognitions sociales (décoder, comprendre, interpréter les autres, leurs émotions, s'affirmer dans différentes situations), des troubles de l'insight (difficultés à comprendre sa maladie, reconnaître les symptômes et les effets du traitement), et une perte d'autonomie. La réhabilitation consiste en la réduction de l'impact de ces difficultés pour favoriser le rétablissement.

La réhabilitation peut ainsi proposer de la remédiation cognitive, du travail sur les cognitions sociales, de la psychoéducation, des TCC (permettant de travailler sur l'affirmation de soi notamment), de l'ergothérapie, des thérapies corporelles et de pleine conscience, ou l'accompagnement dans la réalisation de projets professionnels ou sociaux. En effet, il peut être intéressant d'utiliser la remédiation cognitive pour limiter les troubles cognitifs (présents chez 33% des patients) : troubles attentionnels, mnésiques, visuo spatiaux, exécutifs, métacognitifs, cognition sociale (61).

### 3. TRAVAIL PERSONNEL : REVUE DE LA LITTÉRATURE ABORDANT LES SYMPTOMES PRODROMIQUES DES TROUBLES BIPOLAIRES

#### 3.1 Enjeux de l'identification précoce du trouble bipolaire

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, les troubles bipolaires sont des pathologies dont l'évolution est potentiellement sévère mais qui sont accessibles à un panel d'outils thérapeutiques. Le retard de traitement du trouble bipolaire présente plusieurs conséquences négatives dans la vie du patient : impact négatif de l'instabilité thymique sur le développement psychosocial, diminution de la réponse au lithium et aux traitements en général, augmentation du risque de rechute, risque de virage lors de l'introduction d'un antidépresseur chez un patient chez qui le trouble bipolaire n'a pas été repéré, et comportement de stigmatisation (62). En l'absence de traitement adapté, du fait de la neuroprogression liée majoritairement à la neurotoxicité des épisodes maniaques, les patients peuvent conserver des symptômes résiduels tels que de l'anxiété, des symptômes dépressifs et/ou cognitifs. La récupération fonctionnelle, même lors du premier épisode, n'est pas complète dans la majorité des cas (deux tiers des patients n'ont pas

récupéré le niveau fonctionnel pré-morbide à douze mois du premier épisode maniaque (63)). Au fur et à mesure des épisodes, la résolution symptomatique est de moins bonne qualité globale avec perte d'autonomie et de capacités fonctionnelles du patient. Des programmes d'intervention précoce dans le trouble bipolaire ont été mis en place récemment, mais ils se confrontent à la difficulté diagnostique du trouble bipolaire chez les sujets jeunes, pouvant souvent mimer des épisodes dépressifs unipolaires.

### 3.2 Objectifs de la revue de littérature

L'intérêt de poser précocement le diagnostic de trouble bipolaire est à présent clairement établi dans le but de limiter son handicap fonctionnel et social. Il existe donc un enjeu majeur à repérer un trouble bipolaire dès sa déclaration clinique mais aussi de repérer les signes cliniques prodromiques qui précèdent la pathologie afin de traiter le trouble bipolaire le plus précocement possible. L'objectif de cette revue de littérature est d'explorer et de répertorier les différents signes cliniques prodromiques du trouble bipolaire.

### 3.3 Méthodologie

Une recherche de toutes les études portant sur l'exploration des signes prodromiques du trouble bipolaire est réalisée en janvier 2024 sans limitation concernant la date de publication. Les articles ont été recensés à partir des bases de données numériques PubMed, Scopus, PsycInfo, et Science Direct. L'équation de recherche comprenait les *Medical Subject Headings* (MeSH) suivants : "bipolar disorder" en association avec "prodrome". Les références bibliographiques citées dans les articles sélectionnés ont été examinées afin de repérer toute étude supplémentaire pertinente.

Les critères d'inclusion suivants ont été utilisés, et ont été inclus :

- Uniquement des études originales, quel que soit leur design
- Publiées dans des revues à comité de lecture
- Écrites en langue anglaise ou française
- Concernant des populations de sujets atteints de trouble bipolaire de type 1 ou 2
- Portant sur les signes prodromiques de la pathologie

Les critères d'exclusion suivants ont été utilisés :

- Études portant exclusivement sur les signes précurseurs d'une récurrence thymique chez des sujets dont le diagnostic de trouble bipolaire est déjà clairement établi.
- Études portant sur l'évaluation de la pertinence de tests diagnostiques du trouble bipolaire.

- Études portant exclusivement sur un échantillon de sujets de moins de douze ans.
- Études portant sur des anomalies neuro-anatomiques, biologiques ou génétiques.
- Éditoriaux, série de cas et groupe de travail ou publication non accessible sur les bases de données.

Après lecture des titres et des abstracts, une première sélection d'articles a été effectuée. Dans un second temps, les articles précédemment sélectionnés ont été lus dans leur intégralité afin d'affiner la sélection des articles inclus dans cette revue.

### 3.4 Principaux résultats

A partir de ces recherches, avec les critères cités ci-dessus, 1855 articles ont été retrouvés dans l'ensemble des quatre bases de données utilisées. L'ensemble de ces articles ont été examinés et les doublons ont été supprimés (1279). Après lecture du titre et des résumés des articles, 81 publications ont été sélectionnées afin d'être lues en intégralité.

Au décours de ces lectures, 62 articles ont été finalement exclus de la revue selon les critères suivants:

- 15 publications s'intéressaient spécifiquement à la durée des prodromes du trouble bipolaire ou s'intéressaient aux prodromes d'une rechute thymique ou à sa perception par le patient.
- 17 publications correspondaient à des revues narratives, courrier d'éditeur, groupe de travail, série de cas ou étaient inaccessibles sur les bases de données
- 8 publications s'intéressaient aux troubles bipolaires pédiatriques.
- 9 publications s'intéressaient aux signes neuro-anatomiques, biologique ou génétiques du trouble bipolaire
- 13 publications évaluaient la pertinence de test diagnostique du trouble bipolaire

Au total, 19 articles ont été inclus dans la revue de littérature.

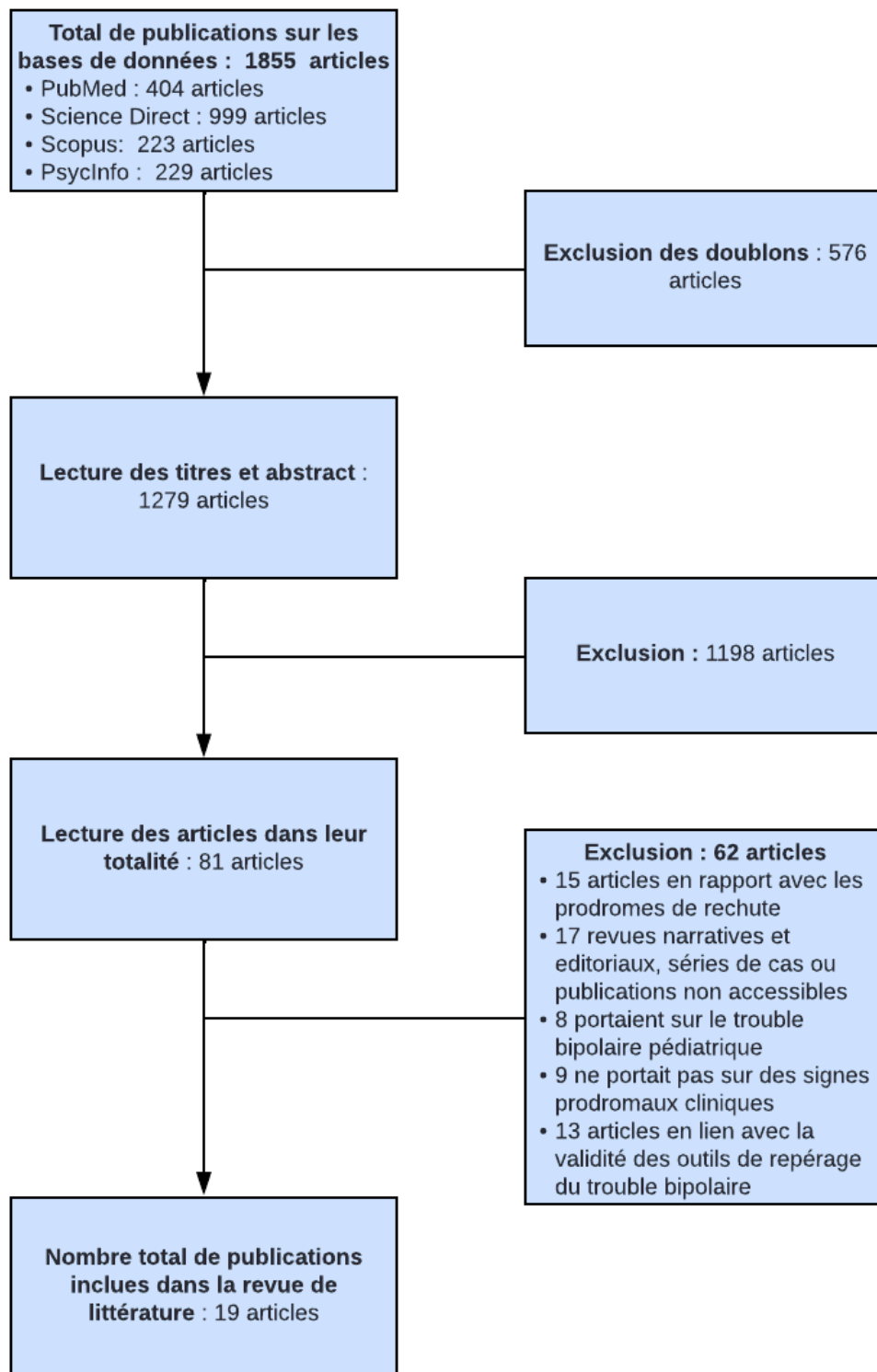


Figure 1: Diagramme de flux de la sélection des articles

### 3.5 Caractéristiques des articles

Les 19 articles inclus dans cette revue portaient sur les signes précurseurs cliniquement identifiables du trouble bipolaire, avant la déclaration franche de la maladie. Sur ces 19 articles, 8 étaient des revues de littérature (*Tableau 1*) (64–71). Cinq de ces revues se penchaient sur la recherche de signes prodromiques significatifs du trouble bipolaire afin de définir des cibles d'intervention précoces (64,66–68,71). Une revue étudiait de façon plus spécifique les prodromes en lien avec le premier épisode de manie ou d'hypomanie (70). Une revue s'est intéressée aux signes prodromiques en rapport avec les altérations du sommeil (65). Pour finir, une des revues étudiait les diverses échelles permettant le repérage des signes prodromiques les plus fréquemment retrouvés (69).

Les 11 autres articles inclus étaient des études originales (*Tableau 2*). Parmi celles-ci, 4 étaient des études prospectives (72–75) et 7 rétrospectives (76–82). Huit études exploraient les différents prodromes psychiatriques du trouble bipolaire (72,73,76–81). Une étude explorait la créativité comme critère prodromique (74) et 2 études étudiaient des maladies systémiques comme potentiels prodromes du trouble bipolaire (75,82). Deux études interrogeaient en plus des sujets certains de leurs apparentés (79,81). Deux études portaient leur exploration sur des sujets avec antécédents familiaux de trouble bipolaire (73,77). L'étude la plus ancienne a été publiée en 2009 (80) et la plus récente en 2023 (7).



Tableau 1 : Principaux résultats des revues de littératures portant sur les prodromes du trouble bipolaire

Titre de l'article	Nombres d'études incluses	Critères d'inclusion	Principaux résultats
<b>Howes et al, 2011 (70)</b>	14	Études recensant les prodromes de 1er épisode de manie/hypomanie	Signes prodromiques significatifs retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Labilité thymique</li> <li>- Tonalité dépressive de l'humeur</li> <li>- Tempérament Irritable / colérique</li> <li>- Présence d'idées suicidaires</li> </ul>
<b>Pancheri et al, 2019 (65)</b>	16	Etudes sur les altération du sommeil précédent le développement d'un trouble bipolaire	L'altération du sommeil est un indicateur significatif prodromique du trouble bipolaire chez les sujets avec antécédents familiaux de trouble de l'humeur <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'hypersomnie est un prodrome significatif permettant d'argumenter un épisode dépressif bipolaire plutôt qu'unipolaire</li> <li>- Réduction du besoin de sommeil précédant un épisode maniaque/hypomaniaque est un indicateur significatif</li> </ul>
<b>Marangoni et al, 2018 (64)</b>	39	Études portant sur les prodromes du trouble bipolaire	Signes prodromiques significatifs retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptômes thymiques subsyndromiques</li> <li>- Labilité thymique</li> </ul>
<b>Faedda et al, 2015 (67)</b>	26	Études portant sur les prodromes du trouble bipolaire	Signes prodromiques significatifs retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Labilité émotionnelle facteur prédicteur de trouble bipolaire de type II chez les sujets avec antécédents d'épisode dépressif caractérisé</li> <li>- Symptômes thymiques subsyndromiques</li> <li>- Tempérament cyclothymique</li> <li>- Antécédent d'épisode dépressif caractérisé a caractéristique psychotique</li> <li>- Présence de symptômes psychotiques durant l'adolescence</li> <li>- Premier épisode dépressif avant 25 ans</li> </ul>
<b>Ratheesh et al, 2015 (69)</b>	6	Études portant sur l'évaluation de l'utilité d'échelles diagnostiques pour repérer des sujet a risque de	Echelles montrant une efficacité significative dans le repérage des sujets à risque de trouble bipolaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- General behavior inventory – Revised (GBI-R)</li> </ul>

		trouble bipolaire Diagnostic de trouble bipolaire non posé à l'initiation de l'étude Durée de suivi de 6 mois minimum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypomanic personality scale (HPS)</li> <li>- Behavioral inhibition scale/behavioral activation scale (BIS/BAS)</li> <li>- Child Behavior Checklist (CBCL)</li> <li>- Family History Screen (FHS)</li> </ul>
<b>Skjelstad et al, 2010 (68)</b>	8	Etude sur la recherche de prodromes du trouble bipolaire Identification de cibles d'intervention précoces	<p>Signes prodromiques significatifs retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agressivité / irritabilité</li> <li>- Troubles du sommeil</li> <li>- Symptômes dépressifs et maniaques subsyndromique</li> <li>- Hyperactivité globale</li> <li>- Anxiété</li> <li>- Labilité thymique</li> </ul>
<b>Conus et al, 2008 (71)</b>	5	Etude sur la recherche de prodromes du trouble bipolaire Identification de cibles d'intervention précoces	<p>Signes prodromiques significatifs retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble du sommeil / diminution du besoin de sommeil</li> <li>- Altération fonctionnelle</li> <li>- Irritabilité / mauvais contrôle de la colère / trouble du comportement</li> <li>- Hyperactivité globale</li> <li>- Anxiété</li> <li>- Augmentation du flux des pensées</li> </ul>
<b>Faedda et al, 2014 (66)</b>	16	Etudes sur la recherche de prodromes du trouble bipolaire	<p>Signes prodromiques significatifs retrouvés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Attaques de panique fréquentes et précoces</li> <li>- Anxiété généralisée et anxiété de séparation</li> <li>- Trouble des conduites</li> <li>- Hyperactivité globale</li> <li>- impulsivité</li> <li>- Comportement criminel</li> </ul>

Tableau 2 : Principaux résultats des études incluses

Titre de l'article	Design de l'étude	Caractéristiques de l'échantillon	Outils d'évaluation	Principaux résultats
<b>Bechdolf et al, 2014 (72)</b>	Étude contrôlée, prospective	35 sujets entre 15 et 24 ans répondant aux critères BAR et 35 sujets contrôles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bipolar At Risk (BAR) criteria</li> <li>- Diagnostic de trouble bipolaire selon les critères du DSM-IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 14,3 % des sujets cotant au BAR ont développé un trouble bipolaire sur un an de suivi</li> <li>- Efficacité du BAR pour repérer les sujets à risque de développer un trouble bipolaire</li> </ul>
<b>Burkhardt et al, 2019 (74)</b>	Étude prospective	38 sujets entre 15 et 40 ans	<p>Critère de sujet à risque de trouble bipolaire définis selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BPSS-P (<i>Barron-Perry Self-Concept Scale-Revised</i>)</li> <li>- BAR criteria</li> </ul> <p>Evaluation de la créativité selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BWAS (<i>Barron-Welsh Art Scale</i>)</li> </ul>	Score BWAS plus élevé chez les sujets à risque de trouble bipolaire
<b>Chen et al, 2021 (75)</b>	Étude contrôlée prospective	13079 sujets ayant développé un trouble bipolaire au cours de l'étude 52316 sujets sains contrôles	Incidence des maladies pulmonaires, métaboliques conjonctives avant le diagnostic d'un trouble bipolaire	Augmentation de l'incidence des maladies pulmonaires, des maladies métaboliques et des maladies des tissus conjonctifs
<b>Correll et al, 2014 (76)</b>	Etude rétrospective	52 sujets entre 7 et 21 ans ayant développé un trouble bipolaire de type 1	BPSS-R	<p>Signes prodromiques significatifs retrouvés:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irritabilité</li> <li>- Accélération du cours de la pensée</li> <li>- Hyperactivité motrice</li> <li>- Diminution des capacités de travail/d'études,</li> <li>- Labilité thymique</li> <li>- Humeur dépressive</li> </ul> <p>Evaluation de la durée des prodromes avant apparition du trouble</p>

				bipolaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- 59,6% longue (&gt; 4 mois)</li> <li>- 28,8% intermédiaire (1 à 4 mois)</li> <li>- 11,5% courte (&lt; 1 mois)</li> </ul>
<b>Estey et al, 2014 (79)</b>	Etude contrôlée rétrospective	30 sujets atteints de trouble bipolaire 30 tiers pouvant témoigner des caractéristiques prémorbides 30 sujets témoins et leurs tiers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- General psychopathology</li> <li>- General Cognitive Impairment (GCI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation significative des scores sur l'échelle de psychopathologie et et la GCI</li> <li>- Augmentation significative des scores sur l'évaluation des 12 troubles de la personnalité</li> <li>- Augmentation significative de la prévalence des antécédents d'épisodes dépressifs, de TDAH, de TOP, TCA et troubles anxieux pédopsychiatriques</li> </ul>
<b>Hafeman et al, 2016 (77)</b>	Etude contrôlée rétrospective	326 sujet avec antécédent familial de trouble bipolaire au 1er degré 220 sujets contrôles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Child Affective Liability Scale</li> <li>- Child Behavioral Checklist</li> </ul>	Augmentation significative des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- anxiété</li> <li>- symptômes dépressifs</li> <li>- inattention</li> <li>- désinhibition</li> <li>- labilité thymique</li> <li>- symptômes maniaques subsyndromiques</li> </ul> Corrélation significative entre âge de déclaration de la maladie chez les apparentés et risque de survenue de la maladie chez les sujets
<b>Hiyoshi et al, 2017 (82)</b>	Etude contrôlée rétrospectif	213693 sujets sur base de données de conscription militaire entre 1952 et 1956	Estimation selon un modèle de régression Cox du risque de trouble bipolaire fonction de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC</li> <li>- asthme et allergies</li> <li>- force musculaire</li> <li>- capacités d'adaptation au stress</li> <li>- fonctions cognitives dans l'adolescence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'IMC et l'asthme sont significativement associé a une conséquence du trouble bipolaire et ses traitements mais pas en tant que prodromes</li> </ul>

<b>Mesman et al, 2017 (73)</b>	Étude prospective	108 adolescents avec antécédents familiaux de trouble bipolaire au 1er degré Suivi sur 12 ans	K-SADS-PL ( <i>Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version</i> ) sur le premier entretien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90% des sujets ayant développé un trouble bipolaire ont débuté les troubles avec un épisode dépressif sub-syndromique</li> <li>- Symptomatologie hypomaniaque sub-syndromique (10%)</li> <li>- Idées suicidaires (50%)</li> <li>- Trouble du sommeil (50%)</li> </ul>
<b>Morgan et al, 2023 (78)</b>	Etude contrôlée rétrospective	2366 sujets atteints de trouble bipolaire et 47138 contrôles appariés sur l'âge et le sexe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- État de santé mentale (anxiété, dépression, psychose, trouble de la personnalité, idée suicidaire et automutilation, trouble de l'usage, labilité thymique, colère et trouble du sommeil)</li> <li>- Thérapeutiques (antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines)</li> <li>- Sollicitation des services de santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation significative des symptômes dépressifs, psychotiques et anxieux chez les sujets qui développent un trouble bipolaire</li> <li>- Association la plus significative avec les troubles de la personnalité</li> <li>- Augmentation significative des comportements d'automutilation chez les sujets dans les 10 ans précédant l'apparition du trouble bipolaire</li> <li>- Augmentation significative de mésusage alcoolique, des troubles du sommeil et de la labilité thymique chez les sujets</li> </ul>
<b>Ozgürdal et al, 2009 (80)</b>	Etude rétrospective	20 sujets avec trouble bipolaire de type 1	Semi Structured Interview for Mood Swings	30% des sujets avaient une labilité thymique significative avant le développement du trouble bipolaire
<b>Skjelstad et al, 2011 (81)</b>	Etude rétrospective	15 sujets atteints de trouble bipolaire de type II et 22 apparentés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MINI (<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>)</li> <li>- Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children</li> </ul>	Signes prodromiques significatifs retrouvés : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Labilité thymique récurrente</li> <li>- Irritabilité/agressivité récurrente</li> </ul>



## 4. DISCUSSION

### 4.1 Principaux résultats

Après revue de littérature, 19 études ont été retenues. D'après ces études, différents prodromes du trouble bipolaire sont fréquemment retrouvés dans l'histoire clinique des patients ; certains d'entre eux sont présents dès le jeune âge. Nous pouvons regrouper ces prodromes selon quatre grands axes :

- les symptômes thymiques et anxieux
- l'axe comportemental et tempéramental
- l'axe des fonctions instinctuelles et de la physiologie du sommeil
- l'axe des symptômes somatiques

Par ailleurs, nous nous intéresserons aux outils d'exploration et d'évaluation de ces prodromes qu'il serait légitime d'utiliser lors d'une suspicion clinique de trouble bipolaire.

#### 4.1.1 Prodromes thymiques et anxieux

##### 4.1.1.1 Prodromes thymiques

Cinq revues de littérature (64,67,68,70,71) et 6 études originales (73,76,77,79–81) ont retrouvé des prodromes thymiques du trouble bipolaire. Le prodrome le plus fréquemment retrouvé est la labilité thymique, retrouvée dans 9 publications (64,67,68,70,73,76,77,80,81). Cinq publications trouvaient des symptômes thymiques, maniaques ou dépressifs subsyndromiques (64,67,68,70,77), ne répondant pas entièrement aux critères établis d'un épisode dépressif ou hypomaniaque/maniaque. Cinq publications trouvaient des antécédents d'épisodes dépressifs caractérisés (67,73,76,77,79) dont une avec caractéristiques psychotiques (67). La présence d'idées suicidaires comme signe prodromique du trouble bipolaire n'a été retrouvée que dans une étude (70) et une étude a trouvé des comportements d'automutilation (73). Des symptômes psychotiques ne correspondant pas aux critères d'un épisode psychotique ont été retrouvés dans 2 publications (67,73). Deux études trouvaient une accélération du flux des pensées (71,76). Une étude a mis en évidence une désinhibition comportementale avant le diagnostic du trouble (77). Une échelle d'évaluation des prodromes de nature thymique pertinente a pu être identifiée dans une étude (*Hypomanic Personality Scale* (HPS) (69).

#### 4.1.1.2 Prodromes anxieux

Deux revues de littérature (68,71) et trois études originales (77–79) ont retrouvé des symptômes anxieux comme prodromes du trouble bipolaire. Dans ces cinq études, la nature précise des troubles ou symptômes anxieux étudiés n'était pas systématiquement rapportée. Cependant il semblait exister une corrélation significative entre la présence de symptômes anxieux et le développement plus tardif d'un trouble bipolaire.

#### 4.1.2 Prodrome tempéramentaux et comportementaux

Quatre revues de littératures (68–71) et six études originales (74,76–79,81) ont retrouvé des prodromes tempéramentaux et comportementaux du trouble bipolaire. Cinq publications ont retrouvé un tempérament colérique ou irritable prémorbide, et ce de façon significative (68,70,71,76,81). Quatre publications retrouvaient une hyperactivité globale ou des symptômes d'inattention comme prodromes du trouble bipolaire (68,71,76,77). Une augmentation de l'incidence des troubles de la personnalité était retrouvée dans deux études contrôlées, sans préciser la nature de ceux-ci (78,79). Une revue de littérature mettait en évidence les troubles du comportement dans l'enfance et l'adolescence comme un signe prodromique significatif du trouble bipolaire (71). Une étude contrôlée a retrouvé une augmentation du niveau de créativité chez les sujets à risque de développer un trouble bipolaire (74) et une autre étude retrouvait une augmentation du trouble de l'usage de l'alcool (78). Des échelles d'évaluation ont été mises en évidence comme utiles dans la détection des prodromes comportementaux et tempéramentaux (*General Behavior Inventory – Revised* (GBI-R), *Behavioral Inhibition Scale/Behavioral Activation Scale* (BIS/BAS), *Child Behavior Checklist* (CBCL)) (69).

#### 4.1.3 Prodromes instinctuels et altération du sommeil

Trois revues de littérature (65,68,71) et trois études contrôlées (73,78,79) ont retrouvé des modifications des fonctions instinctuelles avec, au premier plan, les altérations du sommeil dans les prodromes du trouble bipolaire. Parmi celles-ci, trois retrouvaient des altérations significatives du sommeil sans autre précision quant à leur nature (68,73,78). Deux études montraient une baisse significative du besoin de sommeil (71) dont une indiquant que l'existence de ce prodrome présageait d'un premier épisode thymique maniaque ou hypomaniaque (65). Une étude précisait qu'un trouble du sommeil à type d'hypersomnie pouvait orienter le diagnostic vers un trouble bipolaire plutôt qu'une dépression unipolaire (65). Enfin, une étude contrôlée trouvait des troubles du comportement alimentaire dans les prodromes du trouble bipolaire (anorexie mentale, boulimie sans comportement de purge) (79).

#### 4.1.4 Prodromes somatiques du trouble bipolaire

Deux études contrôlées (75,82) ont eu des résultats concernant des prodromes somatiques du trouble bipolaire. Une publication (75) retrouvait une augmentation significative de la prévalence des maladies pulmonaires (asthme) ou cardiaques (hypertension), des ulcères gastro-intestinaux, hyperlipidémie, et des maladies des tissus conjonctifs diagnostiquées dans les trois années précédant la survenue du trouble bipolaire. Une autre étude étudiait l'augmentation de l'IMC ainsi que le diagnostic d'asthme comme étant associés au développement d'un trouble bipolaire (82) ; aucune association significative n'a été retrouvée.

## 4.2 Interprétation des résultats

Les troubles du sommeil sont des prodromes importants à rechercher en pratique clinique. En effet, il semble que les troubles du sommeil ne soient pas seulement un symptôme d'épisode thymique (qu'il soit dépressif ou hypomaniaque/maniaque) mais bel et bien considérés comme de véritables prodromes du trouble bipolaire (65,68,71,73,78). Ils peuvent donc être présents de manière chronique dès le jeune âge et doivent être investigués rétrospectivement. De plus, le type de trouble du sommeil peut donner une indication sur la future nature du premier épisode thymique lorsque le trouble bipolaire se déclare (une diminution du besoin de sommeil est en faveur d'un premier épisode maniaque alors qu'une hypersomnie indiquerait un premier épisode dépressif bipolaire) (65). Il serait donc recommandé d'explorer les troubles du sommeil dans l'histoire de vie des patients, notamment lors de leur enfance et adolescence, chez tous les sujets présentant un épisode thymique. Ils peuvent orienter le diagnostic vers un trouble bipolaire, notamment dans le cas d'épisodes dépressifs initiaux de la maladie.

Il semble également pertinent de retenir la coexistence des maladies pulmonaires (asthme en premier lieu), cardiaque (hypertension artérielle), métaboliques (dyslipidémie) et conjonctives comme ayant un rapport avec le développement du trouble bipolaire. L'hypothèse principale émise par les auteurs concernant cette association seraient en lien avec une activation anormale de voies inflammatoires (75). Cependant, ces résultats sont à mettre en perspective avec d'autres études, dont une dans cette revue qui démontre que l'IMC et l'asthme, ayant une prévalence augmentée chez les sujets avec trouble bipolaire ne constituaient pas des prodromes du trouble mais seraient une conséquence de la maladie ainsi que de ses traitements (82).

Le signe clinique thymique prodromique du trouble bipolaire le plus significativement retrouvé est la labilité thymique, mise en évidence dans la plupart des études analysées. Cette labilité thymique est présente dès l'enfance, puisqu'une étude rétrospective la retrouve dès l'âge de

7 ans (76). Par ailleurs, parmi les antécédents psychiatriques, l'existence d'antécédents d'épisodes dépressifs caractérisés semble être d'une importance significative. Une étude retrouve une association significative entre un premier épisode dépressif avant l'âge de 25 ans et la survenue d'un trouble bipolaire (67). Aussi, des caractéristiques psychotiques au premier épisode dépressif ou des symptômes de psychose durant l'enfance peuvent constituer des prodromes du trouble bipolaire (67). Cependant, les signes cliniques thymiques précédant le développement de la maladie semblent atténués, subsyndromiques, pouvant compliquer leur reconnaissance. L'anamnèse des signes cliniques doit donc être recherchée de manière systématisée, rétrospective, avec des outils adaptés permettant de mettre en évidence ces symptômes subsyndromiques. Une étude à utiliser est l'échelle *Hypomanic Personality Scale* (HPS) (83) qui est un auto-questionnaire de 48 questions à deux choix (vrai/faux) permettant d'explorer les symptômes hypomaniaques et maniaques sub-syndromiques.

Contrairement aux croyances générales, les idées suicidaires ne sont retrouvées avant la survenue du trouble bipolaire que dans une seule revue de littérature (70). Il serait intéressant de poursuivre les études dans ce sens afin de déterminer le caractère prodromique ou non de ce symptôme, et de préciser son caractère précoce ou tardif dans le développement du trouble bipolaire.

Concernant les prodromes tempéramentaux, des études mettent en évidence que les symptômes d'irritabilité et d'agressivité sont présents dès l'enfance chez des sujets développant un trouble bipolaire (68,70,71,76,81). Leur recherche systématique semble donc pertinente et nécessite des outils adaptés. La *Behavioral Inhibition Scale* et *Behavioral Activation Scale* (BIS/BAS) est une échelle évaluant les capacités d'inhibition et les capacités d'activation sur 20 items différents, chacun devant être notés sur une échelle de 0 à 4 pouvant permettre une évaluation de l'impulsivité de manière reproductible. Le BAS contient 3 sous-échelles : "*drive*" correspondant à l'intensité et la persistance de recherche de récompense, "*reward responsiveness*" évaluant les réponses positives aux stimuli gratifiants et "*fun seeking*" correspondant à la volonté d'approcher de nouveaux stimuli de manière impulsive, qui contiennent respectivement 4, 5 et 4 énoncés. Les 7 items du BIS évaluent la sensibilité et l'inquiétude face à une punition anticipée.

Concernant l'évaluation de la créativité, il semble pertinent de réaliser une évaluation de celle-ci chez les patients à risque de développer un trouble bipolaire (74). En effet, cette étude montre que parmi les patients à risque de développer un trouble bipolaire, ceux ayant développé cette maladie ont des scores de créativité plus élevés. Il semble donc pertinent d'utiliser l'échelle BWAS (Barron-Welsh Art-Scale) pour évaluer la créativité chez ces sujets.

## 4.3 Principales limites

### 4.3.1 Limites des revues de littérature

La limite la plus fréquemment retrouvée dans les revues de littérature est en lien l'hétérogénéité des protocoles et des outils utilisés dans les études incluses, limitant leur comparabilité (64,67,68,70,71). Une revue précise que la différence d'âge entre les échantillons des différentes études impliquant un potentiel biais de classement en lien avec les différences cliniques entre les troubles bipolaires du sujet jeune et celui de l'adulte (70). Aussi, plusieurs revues mettent en évidence un biais de sélection concernant les populations évaluées et le manque de sensibilité et spécificité des différents résultats utilisés, limitant leur généralisation à la population générale (64–71). Un biais de rappel est présent dans trois revues de littératures utilisant des études rétrospectives (65,66,70). Plusieurs revues évoquent aussi des limites concernant leurs critères d'inclusion. En effet, une revue interroge la validité de certaines des études incluses en précisant avoir inclus des études sur des critères de thématique identique mais ne remplissant pas strictement leurs critères d'inclusion (68). Une revue précise que certaines études incluses avaient de trop petits échantillons de patients (69), et une autre revue que certaines avaient des durées de suivi trop courtes pouvant donc diminuer la sensibilité des résultats (66). De plus, cinq revues (64–68) soulèvent le manque de données récoltées par leurs études, en particulier sur le temps écoulé entre l'apparition des prodromes et la survenue du trouble bipolaire (66–68), limitant l'interprétation d'un potentiel lien de causalité entre signe prodromique et survenue de la maladie ou limitant l'évaluation de l'antériorité du symptôme étudié (66). Deux revues associent une limitation dans l'interprétation des troubles du sommeil et des rythmes circadiens avec ce manque de données (64,65).

### 4.3.2 Limites des études originales

La limite la plus fréquemment retrouvée dans les études est la mise en évidence de biais de sélection, présent dans huit études (72–77,79,82). Celui-ci est le plus souvent en lien avec l'utilisation d'échantillons de sujets à risque de trouble bipolaire. Par ailleurs, une étude a exclu les sujets atteints de maladie non psychiatriques chroniques, étant également à l'origine d'un biais de sélection (82). Une étude met en avant la possibilité que les résultats retrouvés ne pourraient être interprétés que pour le trouble bipolaire précoce, en lien avec la faible moyenne d'âge de l'échantillon (77). Cette même limite est mise en avant par une autre étude, ayant exploré uniquement les troubles bipolaires les plus sévères (76). Une étude rapporte un biais dans la sélection des sujets par l'exclusion des sujets de plus de 55 ans et par le manque de diversité ethnique et sexuelle dans leur

échantillon (femmes d'origine caucasienne principalement) (82). Le manque de puissance en lien avec un faible recrutement est aussi évoqué dans quatre études, ce qui peut limiter la validité des résultats retrouvés (73,74,76,80). Un biais de rappel est fréquemment retrouvé dans les études (73,76,79–81) du fait de leur caractère rétrospectif ou de l'espacement des entretiens au cours du suivi prospectif (73). L'utilisation d'auto-questionnaires soumis aux sujets est également repérée comme un biais pouvant limiter la validité des résultats obtenus (79). Le manque de données concernant les délais entre l'apparition des prodromes et celle de la pathologie est un potentiel biais de confusion entre des signes prodromiques avec des symptômes du trouble bipolaire (72,73,76–78). Une étude met en évidence l'utilisation de substances psychoactives (cannabis, cocaïne ou hallucinogènes) dans le mois précédant l'apparition du trouble, comme étant également à l'origine d'un biais de confusion (72).

#### 4.3.3 Limite de cette revue de littérature

Cette revue de littérature comprend plusieurs limites. Premièrement, nous avons fait le choix dans un souci de clarté, d'exclure les études et revues de littérature s'intéressant aux prodromes biologiques et neuro-morphologiques, bien que existantes. Il serait intéressant d'encourager un futur travail dans ce sens afin d'avoir une vision plus complète de la phase prodromique du trouble bipolaire.

## **CONCLUSION**

La compréhension des prodromes des troubles bipolaires est cruciale pour améliorer le diagnostic précoce de ces troubles et le pronostic des patients atteints de cette maladie .

A travers ce travail de recherche, nous avons constaté que les prodromes de ce trouble peuvent prendre différentes formes d'un individu à l'autre et toucher plusieurs sphères cliniques. Nous avons également constaté que ces symptômes peuvent être fluctuants.

Bien que la détection de ces prodromes soit complexe et réponde à une sémiologie fine, il existerait un réel bénéfice à systématiser leur recherche chez des individus présentant un trouble thymique, avec au premier plan une recherche de labilité thymique, de l'irritabilité et des troubles du sommeil, et ce, de façon rétrospective avec l'aide de l'entourage. Cette recherche est d'autant plus importante que ces prodromes s'expriment plusieurs années avant la déclaration de la maladie. Ainsi, la réduction du délai diagnostique permettrait une diminution de l'impact de la pathologie chez les patients et leur entourage. Pour ce faire, il existe des outils de repérage ayant montré un intérêt dans l'exploration de ces symptômes.

Enfin, nous avons aussi évoqué l'aspect multidimensionnel de la pathologie puisque plusieurs études considèrent le trouble bipolaire comme multisystémique. Il serait intéressant de poursuivre des recherches dans ce sens afin d'élargir nos outils de repérage à une exploration non psychiatrique des patients.

## **ANNEXES**

### **Hypomanic Personality Scale**

I consider myself to be pretty much an average kind of person.

It would make me nervous to play the clown in front of other people.

I am frequently so "hyper" that my friends kiddingly ask me what drug I'm taking.

I think I would make a good nightclub comedian.

Sometimes ideas and insights come to me so fast that I cannot express them all.

When with groups of people, I usually prefer to let someone else be the center of attention.

In unfamiliar surroundings, I am often so assertive and sociable that I surprise myself.

There are often times when I am so restless that it is impossible for me to sit still.

Many people consider me to be amusing but kind of eccentric.

When I feel an emotion, I usually feel it with extreme intensity.

I am frequently in such high spirits that I can't concentrate on any one thing for too long.

I sometimes have felt that nothing can happen to me until I do what I am meant to do in life.

People often come to me when they need a clever idea.

I am no more self-aware than the majority of people.

I often feel excited and happy for no apparent reason.

16. I can't imagine that anyone would ever write a book about my life.
17. I am usually in an average sort of mood, not too high and not too low.
18. I often have moods where I feel so energetic and optimistic that I feel I could outperform almost anyone at anything.
19. I have such a wide range of interests that I often don't know what to do next.
20. There have often been times when I had such an excess of energy that I felt little need to sleep at night.
21. My moods do not seem to fluctuate any more than most people's do.
22. I very frequently get into moods where I wish I could be everywhere and do everything at once.
23. I expect that someday I will succeed in several different professions.
24. When I feel very excited and happy, I almost always know the reason why.
25. When I go to a gathering where I don't know anyone, it usually takes me a while to feel comfortable.
26. I think I would make a good actor, because I can play many roles convincingly.
27. I like to have others think of me as a normal kind of person.
28. I frequently write down the thoughts and insights that come to me when I am thinking especially creatively.
29. I have often persuaded groups of friends to do something really adventurous or crazy.

30. I would really enjoy being a politician and hitting the campaign trail.
31. I can usually slow myself down when I want to.
32. I am considered to be kind of a “hyper” person.
33. I often get so happy and energetic that I am almost giddy.
34. There are so many fields I could succeed in that it seems a shame to have to pick one.
35. I often get into moods where I feel like many of the rules of life don’t apply to me.
36. I find it easy to get others to become sexually interested in me.
37. I seem to be a person whose mood goes up and down easily.
38. I frequently find that my thoughts are racing.
39. I am so good at controlling others that it sometimes scares me.
40. At social gatherings, I am usually the “life of the party”.
41. I do most of my best work during brief periods of intense inspiration.
42. I seem to have an uncommon ability to persuade and inspire others.
43. I have often been so excited about an involving project that I didn’t care about eating or sleeping.
44. I frequently get into moods where I feel very speeded-up and irritable.
45. I have often felt happy and irritable at the same time.
46. I often get into excited moods where it’s almost impossible for me to stop talking.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire)
2. Inserm [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Troubles bipolaires : Une décennie de découvertes · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/troubles-bipolaires-une-decennie-de-decouvertes/>
3. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
4. Cambon A, Conus P, Krebs MO, Daigneault A, Abdel-Baki A. Détection et intervention précoce auprès des jeunes avec trouble bipolaire émergent : où en sommes-nous ? *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* nov 2022;180(9):839-48.
5. Fahrendorff AM, Pagsberg AK, Kessing LV, Maigaard K. Psychiatric comorbidity in patients with pediatric bipolar disorder - A systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* août 2023;148(2):110-32.
6. Troubles bipolaires | Fondation FondaMental [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales/troubles-bipolaires>
7. Melo MCA, Garcia RF, Linhares Neto VB, Sá MB, de Mesquita LMF, de Araújo CFC, et al. Sleep and circadian alterations in people at risk for bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 1 déc 2016;83:211-9.
8. McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R, McClung CA, Alloy LB, Cain S, et al. Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future research from the ISBD task force on chronobiology. *Bipolar Disord.* mai 2022;24(3):232-63.
9. Lee H, Han D, Rhee SJ, Kim J, Lee Y, Kim EY, et al. Alterations in blood proteins in the prodromal stage of bipolar II disorders. *Sci Rep.* 24 févr 2022;12(1):3174.
10. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. *Cognit Neuropsychiatry.* 2013;18(1-2):129-45.
11. Jepsen OH, Nudel R, Wang Y, Bybjerg-Grauholm J, Hemager N, Christiani CAJ, et al. Genetic assortative mating for schizophrenia and bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 23 août 2022;65(1):e53.
12. Sletved KSO, Ziersen SC, Andersen PK, Vinberg M, Kessing LV. Socio-economic functioning in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings – results from a nation-wide population-based longitudinal study. *Psychol Med.* févr 2023;53(3):706-13.
13. Peters S, Pontin E, Lobban F, Morriss R. Involving relatives in relapse prevention for bipolar disorder: a multi-perspective qualitative study of value and barriers. *BMC Psychiatry.* 1 nov 2011;11:172.
14. Pfennig A, Leopold K, Martini J, Boehme A, Lambert M, Stamm T, et al. Improving early recognition and intervention in people at increased risk for the development of bipolar disorder: study protocol of a prospective-longitudinal, naturalistic cohort study (Early-BipoLife). *Int J Bipolar Disord.* 1 juill 2020;8(1):22.
15. Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1 juin 2003;6(2):139-44.
16. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 1 mai 2018;175(5):411-26.
17. Goldberg JF, Garno JL, Harrow M. Long-term remission and recovery in bipolar disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2005;7(6):456-61.
18. O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med.* oct 2021;51(13):2156-67.

19. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 4 avr 2024]. LE TROUBLE BIPOLAIRE EST-IL HÉRÉDITAIRE ? Disponible sur:  
<https://institutducerveau-icm.org/fr/trouble-bipolaire/le-trouble-bipolaire-est-il-hereditaire/>
20. Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(9):e1259-69.
21. Azorin JM, Lefrere A, Belzeaux R. The Impact of Bipolar Disorder on Couple Functioning: Implications for Care and Treatment. A Systematic Review. *Medicina (Mex)*. 29 juill 2021;57(8):771.
22. Chan MK, Chew QH, Sim K. Resilience in Bipolar Disorder and Interrelationships With Psychopathology, Clinical Features, Psychosocial Functioning, and Mediational Roles: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 22 févr 2023;84(2):22r14431.
23. Sportiche S, Delavest M, Lépine JP. 33. Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 4 avr 2024]. p. 251-6. (Psychiatrie). Disponible sur:  
<https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-251.htm>
24. Conejo-Galindo J, Sanz-Giancola A, Álvarez-Mon MÁ, Ortega MÁ, Gutiérrez-Rojas L, Lahera G. Postpartum Relapse in Patients with Bipolar Disorder. *J Clin Med*. 8 juill 2022;11(14):3979.
25. Sharma V, Viguera AC, Di Florio A, Mazmanian D, Koukopoulos A, Sani G, et al. Primacy of (hypo) mania in the postpartum period: A concept worth considering. *Bipolar Disord*. sept 2020;22(6):553-5.
26. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DPJ. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. juin 2015;131(6):417-25.
27. Courtet P, Guillaume S, Olié É. 29. Troubles bipolaires et risque suicidaire. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 8 avr 2024]. p. 214-9. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-214.htm>
28. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, éditeurs. *Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 2e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2016. (L'officiel ECN).
29. Cho WM, Hsu TW, Cheng CM, Chang WH, Tsai SJ, Bai YM, et al. Cause-specific mortality and comorbid neurodevelopmental disorder in 167,515 patients with bipolar disorder: An entire population longitudinal study. *J Affect Disord*. 15 févr 2024;347:463-8.
30. Kaladjian A, Adida M, Belzeaux R, Azorin JM. [Affective disorders and anxiety comorbidities]. *L'Encephale*. déc 2014;40 Suppl 3:S18-22.
31. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. Ropper AH, éditeur. *N Engl J Med*. 2 juill 2020;383(1):58-66.
32. Leo RJ, Singh J. Migraine headache and bipolar disorder comorbidity: A systematic review of the literature and clinical implications. *Scand J Pain*. avr 2016;11:136-45.
33. Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, Schmidt RF, Latifi S. Substance abuse in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. juill 2017;253:338-50.
34. Masson M, Barde M, Henry C, Gay C. 39. Syndrome métabolique, maladies cardiovasculaires et dysthyroïdies : co-morbidités somatiques prépondérantes dans les troubles bipolaires. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 8 avr 2024]. p. 287-95. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-287.htm>
35. Obésité et syndrome métabolique : une épidémie pour le nouveau siècle – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/obesite-et-syndrome-metabolique-une-epidemie-pour-le-nouveau-siecle/>
36. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2

- diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med.* mars 2013;45(2):171-81.
37. VIDAL [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Bien utiliser les médicaments antipsychotiques. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/schizophrenie-psychoses/bien-utiliser-medicaments-antipsychotiques.html>
  38. Liu CS, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre RS. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Adv Ther.* nov 2013;30(11):987-1006.
  39. Pereira AC, Oliveira J, Silva S, Madeira N, Pereira CMF, Cruz MT. Inflammation in Bipolar Disorder (BD): Identification of new therapeutic targets. *Pharmacol Res.* janv 2021;163:105325.
  40. Campbell I, Campbell H. Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1- $\alpha$  pathway. *Med Hypotheses.* déc 2020;145:110299.
  41. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours)
  42. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* nov 1995;51(6):768-74.
  43. Valderrama J, Miranda R, Jeglic E. Ruminative subtypes and impulsivity in risk for suicidal behavior. *Psychiatry Res.* févr 2016;236:15-21.
  44. Swann AC, Lijffijt M, O'Brien B, Mathew SJ. Impulsivity and Suicidal Behavior. In: De Wit H, Jentsch JD, éditeurs. *Recent Advances in Research on Impulsivity and Impulsive Behaviors* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 8 avr 2024]. p. 179-95. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 47). Disponible sur:  
[https://link.springer.com/10.1007/7854\\_2020\\_144](https://link.springer.com/10.1007/7854_2020_144)
  45. Pochard F, Cléry-Melin P. 34. Impact médico-économique des troubles bipolaires. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 4 avr 2024]. p. 257-60. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-257.htm>
  46. Les nouveaux montants au 1er avril 2024 | Mon Parcours Handicap [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur:  
<https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/actualite/les-nouveaux-montants-au-1er-avril-2024-de-laah-de-laeeh-et-de-ses-complements>
  47. Affection Longue Durée (ALD) [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Disponible sur:  
<https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-maladie-chronique>
  48. Lengagne P, Gandré C. Troubles bipolaires et situation d'emploi : une étude à partir de données administratives françaises. *Rev Fr Aff Soc.* 2022;(4):79-105.
  49. Verdoux H. 50. Médicaments thymorégulateurs : définition(s). In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 8 avr 2024]. p. 377-81. (Psychiatrie). Disponible sur:  
<https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-377.htm>
  50. VIDAL [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Acide valproïque : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-valproique-129.html>
  51. VIDAL [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Les médicaments des troubles bipolaires. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/medicaments.html>
  52. Fossati P, Choucha W, Mallet L. 61. Électroconvulsivothérapie et stratégies innovantes de stimulation. In: *Les troubles bipolaires* [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 8 avr 2024]. p. 477-82. (Psychiatrie). Disponible sur:  
<https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-p-477.htm>
  53. Salagre E, Rohde C, Vieta E, Østergaard SD. Electroconvulsive therapy following incident bipolar disorder: When, how, and for whom? *Bipolar Disord.* déc 2022;24(8):817-25.
  54. Vaidya NA, Mahableshwarkar AR, Shahid R. Continuation and maintenance ECT in

- treatment-resistant bipolar disorder. *J ECT*. mars 2003;19(1):10-6.
55. ald\_23\_\_lap\_troubles\_bipolaires\_web.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald\\_23\\_\\_lap\\_troubles\\_bipolaires\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__lap_troubles_bipolaires_web.pdf)
  56. Troubles-bipolaires-2020.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.psy-infos.fr/sites/psy-infos.fr/files/2020-11/Troubles-bipolaires-2020.pdf>
  57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
  58. Dodero M. législatifs et réglementaires. *Soins Psychiatr*. 2011;
  59. ETP, approches en psy (1).pdf.
  60. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. 2024 [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/education-therapeutique-du-patient-etp-8>
  61. Bon L. Réhabilitation psychosociale : outils thérapeutiques et offre de soin. *PSN*. 2018;16(1):7-16.
  62. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA*. 10 oct 2023;330(14):1370-80.
  63. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. avr 2016;266(3):225-37.
  64. Marangoni C, Faedda GL, Baldessarini RJ. Clinical and Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder: Review of Prospective Studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(1):1-7.
  65. Pancheri C, Verdolini N, Pacchiarotti I, Samalin L, Delle Chiaie R, Biondi M, et al. A systematic review on sleep alterations anticipating the onset of bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. mai 2019;58:45-53.
  66. Faedda GL, Serra G, Marangoni C, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Clinical risk factors for bipolar disorders: a systematic review of prospective studies. *J Affect Disord*. oct 2014;168:314-21.
  67. Faedda GL, Marangoni C, Serra G, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Precursors of bipolar disorders: a systematic literature review of prospective studies. *J Clin Psychiatry*. mai 2015;76(5):614-24.
  68. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. oct 2010;126(1-2):1-13.
  69. Ratheesh A, Berk M, Davey CG, McGorry PD, Cotton SM. Instruments that prospectively predict bipolar disorder - A systematic review. *J Affect Disord*. 1 juill 2015;179:65-73.
  70. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*. août 2011;41(8):1567-77.
  71. Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD, et al. The proximal prodrome to first episode mania--a new target for early intervention. *Bipolar Disord*. juill 2008;10(5):555-65.
  72. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord*. août 2014;16(5):493-504.
  73. Mesman E, Nolen WA, Keijsers L, Hillegers MHJ. Baseline dimensional psychopathology and future mood disorder onset: findings from the Dutch Bipolar Offspring Study. *Acta Psychiatr Scand*. août 2017;136(2):201-9.
  74. Burkhardt E, Pfennig A, Breitling G, Pfeiffer S, Sauer C, Bechdolf A, et al. Creativity in persons at-risk for bipolar disorder—A pilot study. *Early Interv Psychiatry*. oct 2019;13(5):1165-72.
  75. Chen PH, Tsai SY, Pan CH, Chen YL, Chang HM, Su SS, et al. High Risk and Trajectories of Physical Illnesses before the Diagnosis of Bipolar Disorder. *J Affect Disord*. 15 févr 2021;281:99-108.
  76. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of

- subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord.* août 2014;16(5):478-92.
77. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, Goldstein BI, Goldstein T, Monk K, et al. Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *Am J Psychiatry.* 1 juill 2016;173(7):695-704.
  78. Morgan C, Ashcroft DM, Chew-Graham CA, Sperrin M, Webb RT, Francis A, et al. Identifying prior signals of bipolar disorder using primary care electronic health records: a nested case-control study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 7 févr 2024;BJGP.2022.0286.
  79. Estey AJ, Coolidge FL, Segal DL. Retrospective assessment of premorbid psychopathology and cognitive impairments in bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* avr 2014;55(3):547-56.
  80. Ozgürdal S, van Haren E, Hauser M, Ströhle A, Bauer M, Assion HJ, et al. Early mood swings as symptoms of the bipolar prodrome: preliminary results of a retrospective analysis. *Psychopathology.* 2009;42(5):337-42.
  81. Skjelstad DV, Holte A, Malt UF. Genuine clinical predictors of bipolar II disorder: an exploration of temporal and contextual characteristics. *J Affect Disord.* déc 2011;135(1-3):419-23.
  82. Hiyoshi A, Sabet JA, Sjöqvist H, Melinder C, Brummer RJ, Montgomery S. Precursors in adolescence of adult-onset bipolar disorder. *J Affect Disord.* 15 août 2017;218:353-8.
  83. Leue A, Reuter M, Corr PJ, Ettinger U. Construct validity of questionnaires for the original and revised reinforcement sensitivity theory. *Front Psychol.* 2022;13:1026894

## **RÉSUMÉ**

Le trouble bipolaire est une pathologie chronique invalidante. Elle se place au 6<sup>e</sup> rang des cause de handicap dans le monde d'après l'OMS.

Son cadre diagnostic est assez bien connu, malgré la diversité des formes qu'elle peut prendre. Cependant, le délai entre l'apparition de la maladie et son diagnostic est de dix ans en moyenne. En résulte un retard de prise en charge, ce qui augmente sa sévérité, augmente la résistance aux traitements et favorise l'émergence de comorbidités. L'identification précoce des prodromes de cette maladie est donc primordiale.

Pour mieux identifier ces prodromes, nous avons effectué une revue de littérature portant sur les signes cliniques potentiellement annonciateurs d'un trouble bipolaire.

Nous retrouvons une augmentation significative de plusieurs signes cliniques, avec au premier plan des symptômes de labilité thymique sub-syndromaux, des tempéraments irritable/colérique, ainsi que des troubles du sommeil précoce.

Il existe des échelles permettant de les identifier. Nous préconisons donc d'explorer ces symptômes chez les patients présentant un épisode thymique.