DEUXIEME PARTIE : MALADIES ET GRANDS SYNDROMES

Question 285
Trouble de l'humeur. Psychose maniaco-dépressive

Rédaction : G. Fouldrin, F.J. Baylé, R. Dardennes, F. Thibaut
Relecture : M-C. Hardy-Bayle

Objectifs pédagogiques généraux

- Savoir reconnaître et diagnostiquer un trouble de l'humeur, trouble dépressif et trouble maniaque
- Connaître les diverses modalités d'évolution des troubles de l'humeur
- Connaître les modalités de traitement et de prise en charge de ces troubles

Objectifs pédagogiques spécifiques

Epidémiologie

- Connaître la fréquence des états dépressifs et du suicide chez les sujets déprimés
- Connaître le pourcentage de réponse aux traitements, de récidive et de chronicisation
- Connaître les principales données de l'épidémiologie analytique des états dépressifs (sexe, âge)
- Connaître les aspects socioéconomiques et culturels de l'épidémiologie analytique des états dépressifs
- Connaître la prévalence du trouble bipolaire de l'humeur

Diagnostic

- Connaître les différents modes d'expression clinique d'altération pathologique de l'humeur (dépression majeure, hypomanie, accès maniaque, état mixte, dysthymie)
- Connaître la sémiologie d'un état maniaque
- Connaître l'existence de plusieurs sous-types de trouble bipolaire de l'humeur
- Connaître la sémiologie d'un état dépressif majeur ou caractérisé
- Connaître les spécificités liées à l'âge, au sexe, à l'environnement socioculturel
- Savoir distinguer le deuil de la dépression
- Connaître l'existence du syndrome de Cotard
- Savoir reconnaître les dépressions mélancoliques

- Connaître l'existence de dépressions iatrogènes
- Connaître l'existence des dépressions saisonnières et les dépressions secondaires à des affections organiques
- Connaître l'existence des dépressions récurrentes brèves et des dysthymies

Psychopathologie et physiopathologie

- Connaître les grandes lignes des hypothèses psychodynamiques de la dépression
- Connaître les grandes lignes des hypothèses neurobiologiques de la dépression

Prise en charge

- Connaître les situations nécessitant le recours à l'hospitalisation ou à l'avis d'un spécialiste
- Connaître les objectifs et les méthodes de la psychothérapie de soutien du patient déprimé ainsi que des autres psychothérapies
- Connaître les modalités du traitement pharmacologique de l'épisode dépressif (posologie, durée, éléments de surveillance)
- Connaître la durée de traitement antidépresseur
- Connaître les spécificités du traitement pharmacologique selon l'âge, la gravité de l'épisode
- Connaître les principes des traitements et leurs éléments de surveillance des troubles bipolaires.
- Connaître les indications de la sismothérapie

Les Psychoses Maniaco-Dépressives ou Troubles Bipolaires de l'humeur

1. Notions historiques :

Les descriptions cliniques d'épisodes maniaques et mélancoliques existent depuis l'antiquité.
Le lien fait entre ces deux syndromes et leur union au sein de l'entité clinique de psychose maniaco-dépressive est régulièrement attribuée à Kraepelin. En réalité, quelques années auparavant en 1854, Falret avait individualisé la « folie circulaire » quand Baillarger parlait de « folie à double forme ». Il est maintenant montré que depuis l'antiquité, le lien qui unissait ces syndromes était connu.

Kraepelin sera l'un des défenseurs de la notion d'étiologie endogène des psychoses. C'est en référence à cette conception étiologique qu'il persiste dans la nosographie clinique la notion d'opposition entre dépression endogène qui appartiendrait à ce groupe d'affection et dépression psychogène. Nous savons à présent que cette approche dichotomique n'est pas valide. D'une part les patients atteints d'un trouble maniaco-dépressif peuvent présenter des décompensations dépressives « psychogènes » et d'autre part la notion de psychose endogène sous-entend que l'individu, constitutionnellement prédisposé, ne pourrait échapper à l'apparition de la maladie

C'est en partie pour ces raisons que la terminologie de Psychose Maniaco-Dépressive est fortement controversée ; les anglo-saxons préférant parler de troubles bipolaires de l'humeur. Cette nouvelle dénomination a l'avantage d'insister sur le fait que le trouble thymique constitue le problème essentiel de cette pathologie et de la démarquer des psychoses chroniques notamment schizophréniques dont l'évolution est totalement différente.

2. Les dépressions mélancoliques :

2.1. Description clinique :

Il est possible de retrouver des facteurs déclenchant favorisant l'apparition d'un épisode de dépression mélancolique. L'accès mélancolique peut survenir à tout âge et s'installe le plus souvent progressivement même si quelques cas sont d'apparition brutale.

Dans sa phase d'état, le patient présente un tableau clinique de dépression sévère dans lequel toutes les dimensions de la symptomatologie dépressive sont exacerbées :

♦ Caractéristiques sémiologiques de l'humeur dépressive du mélancolique :

L'humeur est triste. Cette tristesse profonde envahit tout le champ de la conscience et se traduit par une douleur morale intense. Le patient présente des sentiments d'ennui, de dégoût, d'inutilité ou encore de désespoir.

Le patient peut présenter des idées délirantes que l'on qualifie de congruentes à l'humeur, toute la thématique du délire étant en général imprégnée par la tristesse. Il s'agit le plus souvent d'idées délirantes de ruine d'indignité, d'incurabilité, de culpabilité (le patient s'accuse d'avoir commis des

fautes, des pêchés, des crimes…). Il est possible d'observer des idées d'influence, de possession, de transformation corporelle et de damnation. Les mécanismes délirants peuvent être intuitifs, interprétatifs, imaginatifs ou hallucinatoires.
Il existe une forme particulière de mélancolie délirante appelée syndrome de Cotard. Ce syndrome décrit par Jules Cotard en 1880 se traduit le plus souvent par des idées de négation d'organes. Il s'agit en fait le plus souvent d'une négation du fonctionnement des organes (arrêt du fonctionnement des intestins, du cœur, de la respiration…) que d'une négation de l'existence des organes. Ce syndrome regroupe également les idées délirantes d'immortalité et de grandeur (ces dernières sont représentées par des impressions de grandeur de parties de corps).

♦ **Fonctionnement psychomoteur des mélancoliques :**

Le ralentissement psychomoteur du mélancolique est très marqué. Le patient peut rester assis, immobile dans une inertie totale durant des heures. La lenteur du discours et idéique correspond à la bradyphémie et la pauvreté de la mimique constitue l'hypomimie. L'inhibition peut être telle sur le plan psychomoteur que le patient peut être totalement mutique et clinophile, voire catatonique.

♦ **Signes somatiques associés :**

Leur présence est constante dans la dépression mélancolique.
Les troubles du sommeil sont marqués par une insomnie totale ou avec des réveils précoces et sont en général rebelles au traitement hypnotique simple.
Les troubles digestifs sont représentés par la constipation et les refus alimentaires. Il est d'ailleurs possible d'observer une perte de poids importante, des signes de carence nutritionnelle parfois même de déshydratation.

♦ **Evaluation du potentiel suicidaire :**

Il faut considérer que la dépression mélancolique s'accompagne toujours d'un potentiel suicidaire élevé et ne surtout pas se sentir rassuré par l'intensité du ralentissement psychomoteur en pensant que le patient n'aura pas la force de tenter de mettre fin à ses jours. Le désir de mort est constant et permanent et est parfois considéré par le patient comme un châtiment ou une punition nécessaire.
Les tentatives de suicide peuvent survenir à n'importe quel moment et parfois en fin d'accès après une amélioration clinique franche.

2.2. Formes cliniques de dépression mélancoliques :

Ces formes ont été décrites en fonction de la prédominance de certains groupes de symptômes (mélancolie délirante, stuporeuse, catatonique, anxieuse). Il ne s'agit pas réellement de catégories distinctes de mélancolies.

2.3. Diagnostics différentiels :

Peu de diagnostics différentiels sont à envisager face à un épisode de dépression mélancolique. Il faut principalement discuter les autres troubles dépressifs, les psychoses et rechercher une pathologie organique :

La symptomatologie de la dépression mélancolique est en général suffisamment intense pour ne pas être confondue avec un épisode dépressif non mélancolique.

Les symptômes délirants, lorsqu'ils accompagnent un syndrome mélancolique, peuvent parfois être au premier plan (notamment chez l'adolescent) et faire évoquer à tort une bouffée délirante aiguë ou un début de schizophrénie. L'analyse de la thématique délirante est alors essentielle. Dans le cadre des dépressions mélancoliques, l'ensemble de la thématique est congruente à l'humeur triste.
Comme pour tous les épisodes dépressifs, il convient de rechercher, surtout lors d'un premier épisode, une pathologie organique ou un traitement responsables d'un tableau de dépression secondaire (nous ne présentons ci-dessous que les principales étiologies) :

- causes neurologiques : toutes les lésions cérébrales (ischémiques, tumorales, lésions inflammatoires…), notamment celles de l'hémisphère droit, peuvent donner des tableaux dépressifs. Les maladies neurodégénératives se manifestent régulièrement en début d'évolution, et avant que leur diagnostic ne soit établi, par des épisodes dépressifs.
- causes endocrinologiques : les principales pathologies responsables de dépressions secondaires sont représentées par les dysfonctionnements thyroïdiens (hyper et surtout hypothyroïdie) et surrénaliens.
- causes générales : un certain nombre d'affections générales telles que les maladies de système, les pathologies carcinologiques (estomac, pancréas), la tuberculose, et les hémopathies se traduisent parfois par des troubles dépressifs.
- causes iatrogènes : de très nombreux médicaments et toxiques provoquent des épisodes dépressifs. On retiendra notamment les corticoïdes, l'interféron alpha…

2.4. Principes de prise en charge thérapeutique des dépressions mélancoliques :

La prise en charge d'un épisode dépressif mélancolique se fait en milieu hospitalier en général dans un service de Psychiatrie. On peut recourir à un mode d'hospitalisation sous contrainte si le patient refuse les soins. Il faut limiter au maximum les risques de suicide en retirant au patient objets tranchants, ceintures…

Le bilan réalisé visera à rechercher les répercussions somatiques de l'épisode (notamment en cas de refus alimentaire prolongé), à éliminer un facteur organique responsable d'une dépression secondaire ainsi qu'éventuellement à

éliminer une contre-indication à la réalisation de sismothérapie ou à la prescription d'antidépresseurs tricycliques.

Nous ne présenterons que quelques principes et exemples de traitement médicamenteux :
La clomipramine (Anafranil®) reste dans cette indication le traitement médicamenteux de référence permettant d'obtenir le plus de rémissions complètes. La voie d'administration peut être orale ou parentérale. Après avoir éliminé les contre-indications classiques à la prescription des antidépresseurs tricycliques (glaucome à angle fermé, adénome de la prostate et troubles de la conduction cardiaques…), il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement par paliers de 25 mg tous les jours jusqu'à l'obtention d'une posologie de 100 à 150 mg par jour. Il faut souligner que parmi les « nouveaux » antidépresseurs seule la venlafaxine (Effexor®) a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication.
Lorsque le patient présente un tableau clinique de mélancolie délirante, il est recommandé d'associer à l'antidépresseur une petite dose de neuroleptique comme par exemple l'amisulpride (Solian® 50 à 100 mg par jour) ; cette association permet de potentialiser l'action de l'antidépresseur. Elle doit cependant être réalisée avec prudence, notamment chez le sujet âgé, car elle accentue des modifications de l'ECG (allongement du segment QT) pouvant favoriser l'apparition de troubles du rythme cardiaque.

La prescription de traitements sédatifs est nécessaire pour apaiser l'angoisse des patients, corriger les troubles du sommeil et prévenir la survenue d'un geste suicidaire. Des neuroleptiques sédatifs comme la cyamémazine (Tercian® 50 à 150 mg / j) ou la lévopromazine (Nozinan® 50 à 150 mg / j) ont l'indication : association avec un antidépresseur dans les dépressions graves.
Il est également possible de leur adjoindre des benzodiazépines. Les molécules dont la demi-vie est courte sont à éviter car elles augmentent le risque de dépendance et de sevrage.

La sismothérapie ou électroconvulsivothérapie est indiquée en cas de résistance ou de contre-indication au traitement médicamenteux. Elle peut également être indiquée d'emblée en cas de mélancolie délirante, stuporeuse ou de refus de soins et d'alimentation mettant en jeu le pronostic vital.
Elle consiste à déclencher une crise d'épilepsie généralisée d'au moins 30 secondes par la diffusion d'un faible courant électrique au niveau cérébral. Elle est réalisée sous anesthésie générale au rythme de 2 à 3 séances par semaine et la guérison est obtenue en 8 à 12 séances. La sismothérapie représente le plus efficace des traitements antidépresseurs avec 80 à 85 % de rémission.
Les contre-indications à la sismothérapie sont représentées par celles de l'anesthésie générale, par la présence de lésions vasculaires ou tissulaires intracrâniennes ainsi que par la présence d'un anévrysme de l'aorte abdominale. Il faudra donc réaliser en plus du bilan et de la consultation pré-anesthésique une échographie abdominale, un scanner cérébral avec injection.

Il existe un certain nombre d'effets indésirables de la sismothérapie. Les plus fréquents, en dehors du risque anesthésique, sont les céphalées, les troubles mnésiques (peuvent persister plusieurs mois), les luxations de l'épaule, les tassements vertébraux chez le sujet âgé, les fractures dentaires, la sensibilisation à faire des crises d'épilepsie chez des patients prédisposés.

2.5. Evolution des dépressions mélancoliques :

Sans traitement, un épisode mélancolique dure 6 à 8 mois. La prise en charge thérapeutique permet de ramener la durée de l'épisode à 4 à 8 semaines et surtout de réduire le risque suicidaire. Les patients qui présentent des résistances au traitement médicamenteux doivent bénéficier de la réalisation de séances de sismothérapie.

Le second problème concernant l'évolution de ces dépressions consiste à savoir s'il s'agit d'un épisode unique ou d'un épisode s'intégrant dans le cadre d'un

trouble bipolaire nécessitant la prescription d'un régulateur de l'humeur comme traitement préventif.

3. Les épisodes maniaques :

3.1. Description clinique :

Les accès maniaques peuvent survenir à tout âge mais sont beaucoup plus fréquents chez les patients de 15 à 30 ans. Des facteurs déclenchants sont fréquemment rencontrés dans les jours précédant l'apparition d'un épisode maniaque. Les prodromes de l'accès maniaque doivent être recherchés. Ils ne sont pas spécifiques (irritabilité, insomnie, labilité émotionnelle) mais sont souvent retrouvés en cas de rechute et leur détection précoce permet de sensibiliser le patient et son entourage.

Les épisodes maniaques se caractérisent par un état de surexcitation des fonctions psychiques à l'origine d'une exaltation de l'humeur et d'une exacerbation pulsionnelle et affective. Certains décomposent la sémiologie des états maniaques en différentes dimensions calquées sur la sémiologie des épisodes dépressifs en opposant les symptômes.

♦ **Caractéristiques de la thymie dans l'accès maniaque :**

Le patient présente une exaltation de l'humeur avec euphorie. Cette hyperthymie se traduit par une euphorie et un optimisme infatigable. Il fait preuve de jovialité, plaisante fait des jeux de mots et s'amuse durant l'entretien.

Il est possible que le patient présente des idées délirantes congruentes à l'humeur. Leur thématique est marquée par la jovialité l'euphorie et l'expansivité (idées mégalomaniaques, sentiments de grandeur, de supériorité, de puissance, d'invulnérabilité, projets démesurés et capacités hors du commun…). Les mécanismes délirants sont le plus souvent l'interprétation et les intuitions délirantes. On retrouve plus rarement des hallucinations et parfois des éléments d'automatisme mental notamment chez de jeunes patients.

♦ **Fonctionnement psychomoteur des maniaques :**

L'excitation psychique se traduit par une accélération des processus de pensée (tachypsychie). Cette excitation se traduit par la fuite des idées, les passages du coq à l'âne et des troubles de la concentration et de l'attention, il existe une logorrhée difficile à contrôler. Sur le plan moteur, le patient a fréquemment une présentation débraillée, extravagante et l'hyperactivité est importante et souvent non productive. Il est possible d'observer des troubles

des conduites sociales (mises en danger, conduites de désinhibition, en particulier sexuelle, dépenses excessives…).

♦ **Signes somatiques associés :**

Le signe le plus fréquemment rencontré est l'insomnie totale sans fatigue. Les patients peuvent présenter une hyperphagie, une hypersexualité, et parfois des troubles à type de déshydratation.

3.2. Formes cliniques des accès maniaques :

Quelques formes cliniques méritent d'être détaillées compte tenu de leurs particularités sémiologiques.

♦ **L'hypomanie :** elle correspond à une forme atténuée de manie. L'hyperactivité reste productive et les répercussions sociales sont limitées. Cet état constitue cependant une rupture avec l'état antérieur et à l'accélération des processus psychiques et l'euphorie s'associe une réduction du sommeil. Cet état risque d'évoluer sans traitement vers un authentique accès maniaque.

♦ **La manie délirante :** elle peut prendre notamment chez le jeune adulte et l'adolescent l'aspect d'une bouffée délirante aiguë à l'origine de confusion diagnostique et thérapeutique. Chez ces patients, le délire est souvent au premier plan de la clinique et l'euphorie peut être remplacée par de l'irritabilité et de l'agressivité. Il faut également noter que des symptômes appartenant à l'automatisme mental peuvent être observés dans les manies délirantes.

♦ **Les états mixtes :** ils se caractérisent par la présence simultanée des symptômes maniaques et dépressifs pendant une durée d'au moins une semaine.

La fureur maniaque : représentée par un état d'agitation et de violence extrême ne s'observe presque plus.

♦ **Particularités sémiologiques liées à l'âge** : nous ne reviendrons pas sur celles de l'adolescent ou de l'adulte jeune.. Chez le sujet âgé, l'euphorie est souvent absente et les manifestations agressives et caractérielles peuvent être au premier plan. La fréquence des états mixtes est également plus élevée chez le sujet âgé et on cherchera attentivement une cause de manie secondaire en cas de premier épisode survenant après 50 ans.

3.3. Diagnostics différentiels des épisodes maniaques :

♦ **Les manies iatrogènes :**

Elles sont constituées par des épisodes maniaques déclenchés par la prise d'une substance psychostimulante. Elles durent le plus souvent le temps de

l'intoxication. On retiendra que ces accès peuvent faire suite à la prise de toxiques (cannabis, cocaïne, opiacés, ecstasy) ou de médicaments (antidépresseurs, corticostéroïdes, agonistes dopaminergiques, interféron alpha, hormones thyroïdiennes, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, antipaludéens, izoniazide). Ces listes correspondent aux substances les plus fréquemment retrouvées mais n'est en aucune façon limitative, de nombreuses autres molécules occasionnant des virages de l'humeur.

♦ **Les manies secondaires à une pathologie somatique :**

Cette éventualité suppose que devant tout premier syndrome maniaque des examens (cliniques et paracliniques) soient réalisés.
Sur le plan neurologique, des syndromes maniaques peuvent être symptomatiques de lésions cérébrales, de poussées inflammatoires de sclérose en plaques, d'encéphalopathies à VIH, de syphilis tertiaire, d'épilepsies partielles notamment temporales. Certains syndromes confusionnels peuvent s'accompagner de symptômes maniaques. Des affections générales telles que les hyperthyroïdies, les hypercorticismes ou encore les porphyries et la maladie de Wilson peuvent occasionner des manies secondaires.

♦ **Les manies dans le cadre du trouble schizo-affectif :**

Les troubles schizoaffectifs correspondent à l'ancienne dénomination de schizophrénie dysthymique. Ils s'observent chez des patients qui présentent une symptomatologie schizophrénique persistante entre les troubles thymiques. Leur présentation est par ailleurs souvent atypique, la symptomatologie étant incomplète.

3.4. Principes de prise en charge des manies :

Le plus souvent la prise en charge des patients maniaques se fait en milieu hospitalier spécialisé. Il est impératif de systématiquement évaluer la nécessité de réaliser une mesure de protection de biens telle qu'une sauvegarde de justice.

Le bilan réalisé a pour objectifs d'évaluer les répercussions somatiques de l'accès maniaque (par exemple sur l'état d'hydratation du patient), de rechercher l'existence d'une cause de manie secondaire et éventuellement de permettre l'instauration d'un thymorégulateur.

Le traitement médicamenteux a pour but de réduire l'exaltation de l'humeur.
Parmi les régulateurs de l'humeur, le lithium semble être celui qui soit doté de la plus grande action thérapeutique dans le traitement curatif de l'accès maniaque. Son action sur l'expansion euphorique de l'humeur est plus spécifique mais ne se

manifeste pas avant 8 à 10 jours de traitement. La dose de lithium nécessaire sera adaptée en fonction de la lithiémie plasmatique effectuée le matin, à jeun de lithium, 12h après la prise du soir et mesurée au moins 4 jours après la dernière modification du traitement. La lithiémie doit être proche de 0.8-0.9 meq/l (Téralithe 250®) ou de 1.2 meq/l (Téralithe LP 400®). La surveillance du traitement portera sur les constantes (pouls, tension artérielle, température), la tolérance neurologique et l'efficacité du traitement. Le traitement chez l'adulte de moins de 50 ans devra être débuté par 2 ou 3 cp de Téralithe 250® répartis en 2 ou 3 prises avec la prise maximale le soir ou encore par 1 ou 2 cp de Téralithe LP 400 ® le soir. En cas de taux sériques de lithiémie insuffisants, la dose sera augmentée par paliers de ½ cp. Le bilan et les effets secondaires seront détaillés dans le chapitre 6.1. Afin d'éviter un surdosage en lithium, les doses seront réduites en fin d'accès maniaque.
La carbamazépine (Tégretol®) (600-1200 mg/j) et surtout le divalproate de sodium (Dépakote®) (1-2 g/j) ont également cette indication thérapeutique en cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium.
En pratique clinique, les patients bénéficient souvent d'une association entre un thymorégulateur et un neuroleptique. Ces derniers médicaments représentent souvent la base du traitement symptomatique de l'accès maniaque. Ils permettent de contrôler rapidement les symptômes tels que l'agitation, l'excitation, l'agressivité et diminuent les éléments délirants. Les neuroleptiques sédatifs ou antiproductifs (halopéridol) peuvent être utilisés dans cette indication, mais leur usage est en général réservé aux formes sévères de manie. Les neuroleptiques atypiques seront préférés dans cette indication (rispéridone ou olanzapine). Il ne faut pas perdre de vue que ces traitements peuvent être à l'origine d'effets indésirables sérieux tels que les dyskinésies tardives ou les syndromes malins. Il faut donc dans la mesure du possible réserver leur usage au traitement symptomatique des accès maniaques et essayer de les interrompre le plus rapidement possible au décours de l'accès.
Cependant la neurotoxicité potentielle de l'association lithium-neuroleptiques impose une stricte surveillance neurologique et l'utilisation conjointe de doses modérées de neuroleptiques et d'une lithiémie strictement inférieure à 1 Meq/l. Les neuroleptiques, bien que moins spécifiques que le lithium ou d'autres thymorégulateurs dans cette indication, présentent un certain nombre d'avantages : rapidité d'action sur la réduction de l'agitation psychomotrice, existence de formes injectables qui peuvent être utiles pendant les premiers jours de traitement. Le choix du traitement sera guidé par les antécédents du patient (terrain, réponse à un traitement neuroleptique antérieur …). L'adjonction de benzodiazépines pourra être faite pour potentialiser la sédation. Des correcteurs anticholinergiques seront réservés aux cas de mauvaise

tolérance des neuroleptiques et ne seront pas prescrits de manière systématique.

3.5. Evolution des accès maniaques :

L'évolution spontanée d'un accès maniaque sans traitement est en général de 4 à 8 semaines. Le traitement permet de réduire la durée de cet accès.

Il existe de rares cas de résistance au traitement de l'accès maniaque avec une évolution chronique du trouble. Ces formes résistantes peuvent nécessiter la réalisation de cures de sismothérapie.

4. Le diagnostic de trouble bipolaire de l'humeur :

Le fait de pouvoir poser ce diagnostic va permettre de pouvoir proposer une prise en charge spécifique visant à limiter les rechutes. Il faut retenir qu'aujourd'hui encore le retard au diagnostic concernant ce type de troubles est considérable avoisinant 5 à 10 ans. Par ailleurs sans thymorégulateur, 10 à 15 % de ces patients décèdent par suicide.

Ces dernières années, la nosologie de ces troubles a suscité beaucoup de travaux et le champ des troubles bipolaires s'est trouvé élargi. Les troubles bipolaires de l'humeur constituent ainsi un ensemble hétérogène de troubles s'étendant de la forme classique de psychose maniacodépressive correspondant au trouble bipolaire de type 1, aux notions plus controversées que représenteraient les formes atténuées de la maladie.

Nous présenterons les différentes situations cliniques au cours desquelles le diagnostic doit être envisagé et aborderons les limites de l'abord nosologique du trouble bipolaire.

4.1. Le trouble bipolaire de type I :

Il correspond à l'alternance d'épisodes dépressifs, d'accès maniaques et d'intervalles libres. Cette situation correspond à la forme typique. Toutes les combinaisons entre ces différents épisodes peuvent s'observer. Le diagnostic est facile si l'interrogatoire retrouve cette alternance.

Le problème diagnostique est plus compliqué lorsque le patient est vu au cours du premier épisode de trouble de l'humeur.

Si le premier épisode de trouble de l'humeur est un accès maniaque, il faut envisager systématiquement ce diagnostic (en dehors d'une cause organique ou toxique).

Si le premier épisode est une dépression mélancolique, il est proposé d'attendre un deuxième épisode de trouble de l'humeur avant de poser un diagnostic et d'introduire un régulateur de l'humeur. Cette attitude thérapeutique est justifiée par le fait que les dépressions mélancoliques peuvent s'observer en dehors du trouble bipolaire et que les régulateurs de l'humeur ont une action préventive modérée sur les rechutes dépressives.

4.2. Le trouble bipolaire de type II :

Il correspond à la survenue de plusieurs épisodes dépressifs alternants avec des hypomanies. En général, la morbidité inter épisodes est plus importante, les dépressions sont plus sévères et le risque de suicide est plus élevé.

4.3. Les cycles rapides :

Ils représentent une forme clinique particulière des troubles bipolaires de type I et II qui est définie par l'évolution et le nombre d'accès annuel ($\geq$ 4 accès par an). Ces patients seraient plus souvent des femmes. Lorsque les accès des cycles durent 48 heures, on parle de cycles ultrarapides. Ils représentent 15 à 20% des troubles bipolaires. Le lithium a été accusé d'accélérer la fréquence des rechutes.

4.4. Les limites de la notion de troubles bipolaires :

Les troubles présentés dans ce paragraphe représentent pour certains des formes mineures ou atténuées de troubles bipolaires. Pour l'instant, leur appartenance au spectre des troubles bipolaires est fortement discutée au niveau international et il n'est pas justifié de préconiser une prescription systématique de régulateur de l'humeur au long cours à toutes ces personnes.

♦ La notion de tempérament et ses liens avec le trouble bipolaire :

La notion de tempérament renvoie à la clinique des traits de personnalité. Les tempéraments constitueraient des états de vulnérabilité aux troubles thymiques. Leur prévalence dans la population générale pourrait atteindre 20 %. Certains les considèrent comme des états de vulnérabilité prédisposant à l'apparition de troubles thymiques alors que d'autres pensent qu'ils constituent plus des prodromes de troubles thymiques ou encore des formes atténuées de

maladie. Quatre tempéraments différents ont été individualisés (hyperthymique, cyclothymique, dysthymique et irritable).

♦ **Le trouble bipolaire de type III :**

Le diagnostic est envisagé en cas d'épisodes maniaques ou hypomaniaques induits pharmacologiquement et en cas d'épisodes dépressifs récurrents avec des antécédents familiaux de troubles bipolaires et un tempérament hyperthymique.

♦ **Le trouble dysthymique :**

Il constitue une forme atténuée de trouble de l'humeur évoluant de façon chronique et correspondrait à un état intermédiaire entre la notion d'épisode dépressif majeur et celle d'une vulnérabilité dépressive de tempérament.

Dans la nosographie classique, ce trouble correspond aux dépressions névrotiques.

♦ **Le trouble cyclothymique :**

Ce serait une forme atténuée de trouble bipolaire de type 2 avec une alternance d'hypomanie et d'épisodes de dépressions légères.

♦ **Le trouble thymique à caractère saisonnier :**

Le pic saisonnier de ces troubles dépressifs serait en septembre octobre et ils seraient associés à une hypersomnie avec hyperphagie. La photothérapie serait efficace.

5. Principales notions d'épidémiologie et facteurs de vulnérabilité aux troubles bipolaires de l'humeur :

La prévalence en population générale du trouble bipolaire de type 1 est estimée à 1 %. Les hypomanies toucheraient 4 à 6 % de la population.

L'âge moyen de début du trouble se situe entre 15 et 30 ans. Des débuts tardifs ou, au contraire précoces dans l'enfance, dès 5 ans, sont cependant décrits.

De nombreux travaux ont démontré que la part des facteurs génétiques était importante dans l'apparition des troubles bipolaires. Le modèle physiopathologique le plus couramment admis serait celui d'un modèle multifactoriel et polygénique à effet de seuil ; plusieurs gènes mineurs auraient un effet additionnel conditionnant un état de vulnérabilité et le trouble se déclencherait lors de l'exposition à différents facteurs environnementaux.

Les évènements de vie stressants sont fréquemment retrouvés dans le déclenchement des premiers épisodes, notamment dépressifs. Les expositions répétées au stress engendreraient au niveau du système nerveux central une baisse du seuil de réactivité aux stress ultérieurs. Cliniquement, cette sensibilisation se traduirait par l'apparition de décompensations thymiques pour des facteurs stressants moindres et aboutirait à terme à une véritable autonomisation du trouble bipolaire, les accès survenant sans facteur déclenchant. Cette hypothèse physiopathologique correspond à la théorie du "kindling" (embrasement), développée dans la physiopathologie de certaines formes d'épilepsie. Sa validité est actuellement sous-tendue par de nombreux travaux neurobiologiques et elle contribuerait à l'action thymorégulatrice des antiépileptiques.

6. Les traitements prophylactiques des troubles bipolaires.

La prescription d'un traitement médicamenteux prophylactique dans le trouble bipolaire représente un point fondamental de la prise en charge. Les régulateurs de l'humeur encore appelés thymorégulateurs ou stabilisateurs de l'humeur ont fait la preuve qu'ils diminuaient le risque d'apparition de nouveaux épisodes dépressifs ou maniaques. Il existe deux grandes familles de thymorégulateurs : les sels de lithium et les anticonvulsivants même si tous, parmi ces derniers, n'ont pas d'autorisation de mise sur la marché dans cette indication en France.

6.1. Le lithium :

♦ **Bilan préthérapeutique et instauration du traitement :**

Le lithium est disponible sous deux formes, le carbonate de lithium (Téralithe® 250 mg et Téralithe® LP 400) et le gluconate de lithium (Neurolithium®) qui n'est presque plus utilisé.

Avant d'instaurer un traitement à base de lithium, il est nécessaire de réaliser un bilan visant à éliminer une contre-indication :

- créatinémie, protéinurie pour éliminer une insuffisance rénale. Après 50 ans, il est préférable de réaliser en plus un dosage de la clairance rénale de la créatinine.
- ionogramme sanguin afin d'éliminer une hyponatrémie.
- ECG (en plus de l'examen clinique) afin d'éliminer une insuffisance cardiaque sévère
- THSUS afin d'écarter un dysfonctionnement thyroïdien.
- βHCG, le lithium étant contre-indiqué lors du premier trimestre de la grossesse.

Le traitement est instauré progressivement jusqu'à l'obtention d'une lithiémie plasmatique efficace (0,6 à 0,8 mEq/l pour le Téralithe 250 mg et 0,8 à 1.2 mEq / l pour le Téralithe 400 LP). Chez le sujet âgé la lithiémie sera réduite (0.4-0.6 meq/l). La demi-vie du lithium étant de 24 heures, on vérifie la lithiémie plasmatique environ 4 à 5 jours après un changement de posologie. Un antécédent familial de trouble bipolaire, le début du trouble bipolaire par un épisode maniaque, une bonne adaptation pendant les épisodes intercritiques, l'absence de cycles rapides, l'absence d'abus d'alcool ou de substances toxiques, l'absence de troubles de personnalité prémorbide, sont des facteurs positifs de réponse au lithium.

Lorsque la lithiémie est satisfaisante, les dosages sanguins sont effectués toutes les semaines pendant le premier mois, puis tous les mois pendant le premier trimestre puis tous les 2 à 3 mois.

♦ **Surveillance du traitement :**

La surveillance du traitement consiste en une surveillance clinique des effets attendus et en un dépistage des effets indésirables associés à une surveillance régulière de la lithiémie. Il est recommandé de contrôler la lithiémie tous les 3 mois lorsque le traitement est équilibré.

On dosera de façon annuelle la TSH et la créatinémie.

♦ **Effets indésirables :**

La survenue de la plupart d'entre eux dépend de la valeur de la lithiémie. Leur incidence est accrue par l'âge et la co-prescription de neuroleptiques et d'antidépresseurs.

- Troubles digestifs : ils sont fréquents en début de traitement (jusqu'à 30%). Le plus souvent il s'agit de diarrhées, de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques, de météorisme abdominal, de brûlures…

- Troubles neurologiques : sont essentiellement représentés par un tremblement fin, d'attitude et d'action des extrémités. Il est augmenté par la fatigue, les émotions, la caféine, l'âge du patient. Il peut nécessiter de réduire la posologie et peut être amélioré par les béta-bloquants (propranolol). Un syndrome extrapyramidal peut être observé chez des patients traités depuis plusieurs années et nécessite de réduire la posologie. Les éléments confusionnels et la dysarthrie témoignent d'un surdosage. Les syndromes cérébelleux constituent une complication rare mais grave des intoxications au lithium. Des crises comitiales peuvent être observées.

- Troubles de la fonction rénale : un syndrome polyuro-polydipsique est observé chez 10 à 40 % des patients traités par lithium, en début de traitement. Ce syndrome est directement induit par le lithium et ne se traite pas. Le patient doit augmenter son apport de boissons pour limiter le risque de déshydratation. Le lithium pourrait induire des néphrites chroniques interstitielles notamment lorsque la lithiémie est trop élevée de façon prolongée mais la responsabilité directe du lithium reste controversée.

- Effets cardiovasculaires : ils sont représentés par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, des troubles de la repolarisation, des arythmies graves et des cardiomyopathies en cas d'intoxication.

- Effets endocriniens : on peut observer un effet antithyroïdien réversible (baisse de T3 et T4 avec augmentation de TSH), un goitre euthyroïdien, une hypothyroïdie (dans 1 à 3% des cas, surtout en cas d'association avec un antidépresseur tricyclique ou une phénothiazine) qui ne nécessite pas d'arrêter le lithium. Un traitement substitutif thyroïdien est alors proposé. Les modifications sont réversibles à l'arrêt du traitement. Les hyperthyroïdies et les hyperparathyroïdies sont très rares.

- Effets métaboliques : Il peut exister une hyperglycémie en début de traitement qui se corrige par un hyperinsulinisme. Le lithium à également un effet insuline-like responsable d'une légère prise de poids (3 à 5 kg en moyenne dans 70% des cas).

- Effets hématologiques : une hyperleucocytose avec leucopénie peut être observée en début de traitement.

- Effets cutanés : ils concernent 1 % des patients traités par lithium. Il s'agit d'acné, de révélation ou d'aggravation d'un psoriasis, de prurit, d'alopécie et exceptionnellement d'éruption papulo-érythémateuse ou de rash cutané.

- Une diminution de la libido est parfois rapportée.
- Effets sur les fonctions psychiques : presque 30% des patients décrivent des troubles de l'attention, de la concentration et surtout des troubles mnésiques. L'insertion sociale des patients traités demeure cependant nettement meilleure. La diminution des activités artistiques ne s'observe que lorsque cette dernière survient lors des épisodes de manie ou d'hypomanie.

♦ **Contre-indications** :

L'insuffisance rénale sévère, l'allaitement et la grossesse de moins de trois mois (risque de malformations fœtales graves en particulier cardio-vasculaires) sont des contre-indications absolues à la prescription de lithium.

Les contre-indications relatives sont essentiellement représentées par les interactions médicamenteuses qui peuvent modifier la lithiémie ou majorer la toxicité du lithium. Tous les AINS sauf les salicylés augmentent la lithiémie. Les diurétiques, la méthyldopa, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les neuroleptiques augmentent également la lithiémie. L'association à la carbamazépine (Tégrétol®) majore la neurotoxicité des produits. L'association aux antidépresseurs sérotoninergiques peut provoquer des syndromes sérotoninergiques. L'association à la clozapine (Léponex®) peut donner des troubles neuropsychiques à type de désorientation, de myoclonies et de tremblements.

Dans tous ces cas, la prescription doit être prudente et nécessite une surveillance clinique et des dosages sanguins réguliers de la lithiémie plasmatique.

♦ **Les signes de surdosage** :

Les symptômes de surdosage apparaissent en général lorsque la lithiémie plasmatique dépasse 1,2 mEq/l. Les principaux symptômes sont représentés par des tremblements amples, un syndrome cérébelleux, un syndrome extrapyramidal, une dysarthrie, des troubles de la conscience (de la confusion mentale au coma), une vision floue, des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs gastriques, diarrhées), des fasciculations. Le décès peut survenir par troubles du rythme cardiaque, insuffisance rénale et œdème cérébral. Ces formes sévères peuvent nécessiter une épuration extra-rénale.

Le patient et son entourage doivent être informés des symptômes et pouvoir les reconnaître précocement.

En général, on retrouve une cause ayant favorisé l'apparition de l'intoxication au lithium. On retrouve les intoxications volontaires, les circonstances favorisant les états de déshydratation (périodes de fortes chaleur, restriction hydrique, fièvre, diarrhée…), l'instauration d'un régime sans sel et des facteurs iatrogènes (diurétiques thiazidiques, anti-inflammatoires non stéroidiens, inhibiteurs de

l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, certains inhibiteurs calciques, digitaliques…). La carbamazépine, les neuroleptiques à fortes doses et surtout la clozapine, les antidépresseurs sérotoninergiques (risque de syndrome sérotoninergique) imposent une surveillance accrue.

6.2. La carbamazépine (Tégrétol®) :

♦ **Instauration du traitement :**

Le bilan à réaliser avant d'instaurer ce traitement comporte une NFS avec dosage des plaquettes, un ionogramme sanguin et un bilan hépatique. L'augmentation de la posologie se fait progressivement et la posologie à atteindre dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires se situe entre 400 et 800 mg/j.

La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique qui modifie le métabolisme de nombreux autres médicaments ; elle risque notamment de rendre inefficace une contraception oestroprogestative.

♦ **Surveillance du traitement :**

Le dosage de la tégrétolémie peut être réalisé en cas de suspicion de surdosage, en cas d'effets indésirables et en cas de doute sur l'observance du traitement. On surveillera régulièrement la NFS, le taux de plaquettes, le ionogramme sanguin et le bilan hépatique.

♦ **Effets indésirables :**

- Effets neurologiques : Ils sont représentés par la somnolence, les vertiges, l'ataxie, la diplopie et la confusion mentale.
- Effets indésirables imposant l'arrêt du traitement : neutropénie, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, hépatite, hyponatrémie, troubles de la conduction, éruption cutanée, maladie thromboembolique.

♦ **Signes de surdosage :**

Somnolence, tremblements, convulsions, ataxie, vertige, nystagmus, opisthotonos, coma, tachycardie, hypotension, troubles de conduction, état de choc, nausées vomissements, oligurie.

♦ **Précautions d'emploi :**

L'utilisation devra être prudente chez les sujets âgés, les conducteurs de machine, en cas d'adénome de prostate et de glaucome par fermeture de l'angle, d'insuffisance cardiaque, hépatique et rénale. Le bloc auriculo-ventriculaire, une porphyrie, une hypersensibilité à la carbamazépine, un antécédent d'hypoplasie médullaire, l'association avec des antidépresseurs IMAO représentent des contre-indications à la prescription de carbamazépine.

6.3. Le valpromide (Dépamide®) et le divalproate de sodium (Dépakote®) :

♦ **Instauration du traitement :**

Avant de débuter un de ces traitements, il faut réaliser une NFS avec dosage des plaquettes, un bilan hépatique avec un dosage du TP. A visée thymorégulatrice, le traitement sera augmenté par paliers progressifs pour atteindre 1000 à 2000 mg/j de Dépakote® ou plus rarement 2 à 6 cp par jour de Dépamide 300.

Le Dépakote (divalproate de sodium) est une association de valpromide de sodium (Dépamide®) et de valproate de sodium (Dépakine®).

♦ **Effets indésirables :**

- Hépatotoxicité : une élévation modérée et transitoire des transaminases est fréquemment observée en début de traitement. Les hépatites cytolytiques sont exceptionnelles.
- Effets neurologiques : confusion mentale, tremblements, convulsions
- Autres troubles : irrégularité menstruelle et aménorrhée, troubles digestifs, alopécie, hyperammoniémie, thrombopénie, anémie et pancréatite.

♦ **Signes de surdosage :**

Le surdosage peut donner un tableau de coma calme avec hypotonie et aréflexie.

6.4. Autres molécules pouvant être utilisées comme régulateurs de l'humeur :

En France la carbamazépine, le valpromide et le divalproate de sodium ont des autorisations de mise sur le marché à visée thymorégulatrice. D'autres anticonvulsivants semblent également être dotés d'action thymorégulatrice (lamotrigine (surtout prévention des épisodes dépressifs), gabapentine, topiramate, clonazépam).

7. Choix et efficacité des régulateurs de l'humeur dans les troubles bipolaires :

La récurrence du trouble est un facteur important à considérer dans la prescription d'un thymorégulateur, que les épisodes soient dépressifs ou maniaques, en sachant que la séquence manie puis dépression est prédictive d'une meilleure efficacité de ces traitements.

Chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I, l'efficacité préventive du lithium a été parfaitement démontrée dans la prévention des rechutes, surtout lorsque les accès maniaques typiques sont prédominants. 70 % des patients auront une action satisfaisante sur la prévention des rechutes maniaques et 30 % sur la prévention des rechutes mélancoliques. Ils sont prescrits d'emblée aux USA lors d'un premier accès maniaque notamment lorsqu'il n'existe pas de cause de manie secondaire (prise de toxiques, lésions cérébrales, dysfonctionnement endocrinien), après au moins deux épisodes en Europe, sauf si le premier est très sévère ou s'il existe des antécédents familiaux au premier degré de trouble bipolaire. Dans 35% des cas, l'adjonction de neuroleptiques ou d'antidépresseurs sera nécessaire pour obtenir une bonne prévention. Face à un premier épisode de mélancolie, le bénéfice thérapeutique obtenu par la prescription d'un régulateur de l'humeur semble plus modéré et il est d'usage d'attendre 2 (en moins de 3 ans) voire 3 épisodes de trouble thymique avant d'initier ces traitements. Il faut souligner qu'aucun régulateur de l'humeur n'a d'effet curatif sur l'épisode de dépression mélancolique et que l'efficacité des régulateurs de l'humeur dans la prévention des rechutes dépressives demeure modeste.

Durée du traitement : Pour certains auteurs (recommandations WFSBP 2004) le traitement doit être maintenu à vie. L'interruption du traitement ne peut être envisagée raisonnablement qu'après une période de stabilisation parfaite de la maladie d'au moins 2 ans et sera réalisée sous stricte surveillance médicale. Cette interruption sera progressive (sur plusieurs semaines) pour éviter une hypomanie de sevrage. Un mauvais contrôle de la maladie dans l'année qui a précédé l'interruption, une période à risque (printemps ou automne), l'absence de contrôle médical de l'interruption, la nécessité d'adjoindre des neuroleptiques ou des antidépresseurs afin d'obtenir une prophylaxie efficace sont des facteurs de risque de rechute à l'arrêt du lithium.

La carbamazépine ou le divalproate de sodium sont utilisés dans le trouble bipolaire de type I, en cas d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance du lithium. 50 % des patients auront une action prophylactique satisfaisante dans la prévention des rechutes maniaques et 30 % dans la prévention des rechutes dépressives. Ils sont surtout préconisés lorsque le trouble bipolaire de type I est atypique ou chez les bipolaires de type II.

Le valpromide a un effet prophylactique avoisinant 40 % dans la prévention des rechutes maniaques et 30 % pour les rechutes dépressives, il demeure un traitement prophylactique de seconde, voire de troisième intention, dans le trouble bipolaire de type I.

L'olanzapine (neuroleptique atypique) a l'indication dans la prévention des rechutes du trouble bipolaire I, cependant, les risques métaboliques et le risque

d'apparition de dyskinésies tardives doivent rendre prudent quant à son utilisation prolongée.

Lorsque les dépressions sont répétées en l'absence d'épisodes maniaques, les antidépresseurs peuvent être maintenus au long cours au delà du deuxième ou troisième épisode. Des thymorégulateurs peuvent être préconisés en association avec les antidépresseurs dans les troubles bipolaires de type II et III.

Le traitement des troubles bipolaires à cycles rapides relève d'une prise en charge spécialisée.

Dans le traitement des troubles schizoaffectifs, l'association d'un thymorégulateur et d'un neuroleptique atypique est en règle utilisée.

8. L'abord psychoéducatif des troubles bipolaires :

Le patient atteint d'un trouble bipolaire doit apprendre à vivre avec une maladie chronique et l'adhésion aux soins, comme l'observance médicamenteuse, sont améliorés par la connaissance de sa maladie.

En dehors des épisodes dépressifs et maniaques, le traitement repose sur le bilan des facteurs pronostiques susceptibles d'agir sur l'état du patient et des propositions thérapeutiques pouvant y répondre.

Le bilan des autres facteurs susceptibles d'influencer le pronostic de ces troubles est essentiel afin de mettre en œuvre l'ensemble des mesures utiles pour l'obtention de l'état optimal de stabilité thymique et d'une qualité de vie satisfaisante :

- La structure psychique du patient. Une co-morbidité trouble BP- trouble de la personnalité péjore le pronostic. La prise en compte de la dynamique intra-psychique du sujet détermine en grande partie la compliance aux soins et le risque de rechute thymique aux évènements de vie. L'approche cognitivo-comportementale peut être utile, notamment en l'absence d'indication ou d'engagement dans un travail psychothérapique du patient. En l'absence de pathologie flagrante de la personnalité ou d'une accessibilité à une approche psychothérapique, la psycho-éducation est essentielle, l'information du patient étant un élément essentiel de l'alliance thérapeutique qu'il est essentiel d'obtenir. La nature de l'information à transmettre, obligation de tout psychiatre à l'égard de son patient, dépend du moment évolutif du patient, de sa capacité à s'engager dans un suivi psychiatrique et de sa capacité à élaborer cet événement de vie.

- La qualité des relations entretenues avec les aidants naturels du patient, essentiellement le conjoint. L'évaluation de l'impact de la pathologie sur la dynamique du couple est essentielle. Selon le caractère fonctionnel ou dysfonctionnel de cette dynamique, l'abord de la famille se limitera à une information sur le trouble et les traitements et à un soutien psychologique en fonction des difficultés rapportées par la famille (psycho-éducation) ou imposera une approche à visée plus thérapeutique (thérapie systématique ou familiale notamment).

- Les facteurs psycho-sociaux pouvant agir sur le devenir du patient et la stabilité de son trouble devront être également pris en compte (évènements de vie ou difficultés durables, notamment la qualité de l'environnement professionnel et satisfaction du patient à l'égard de cet environnement et plus globalement de ces conditions de vie). Quelques règles d'hygiène de vie simples sont à respecter pour limiter les décompensations (aucune consommation de drogues et de psychostimulants, essayer de maintenir un rythme de sommeil régulier, limiter les décalages horaires, planification de l'emploi du temps pour réduire les stress).

- Les facteurs somatiques sont également un facteur pronostique à évaluer.