

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**



ANNEE 2005

THESE N° 126

**LAMOTRIGINE
ET
DEPRESSION BIPOLAIRE**
Etude rétrospective à propos de vingt cas

**THESE
POUR LE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2005

PAR

Noëlle CARICLET
Née le 29 Janvier 1977 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur JP.CLEMENT.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur R.GAROUX.....JUGE
Monsieur le Professeur P.MARQUET.....JUGE
Monsieur le Professeur C.MABIT.....JUGE
Monsieur le Docteur ER.LOMBERTIE.....Membre invité
Madame le Docteur N.SALOME.....Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LEROUX-ROBERT Claude (surnombre)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (surnombre)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PILLEGAND Bernard	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PREUX Pierre-Marie	INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
---------------	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
----------------------	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie
ESCLAIRE Françoise	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
JULIA Annie	laboratoire d'hématologie
LAPLAUD Paul	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
PLOY Marie-Cécile	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
RONDELAUD Daniel	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
VERGNE-SALLE Pascale	Rhumatologie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Professeur des Universités, Psychiatrie d'adultes
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites un grand honneur de présider ce jury.

Nous avons été très sensible à l'intérêt que vous avez porté à ce sujet de thèse et à l'accueil chaleureux que vous lui avez réservé.

Nous gardons un excellent souvenir de votre enseignement de Psychiatrie.

Par ce travail, nous vous adressons nos sincères remerciements et vous assurons de notre entière reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Roger GAROUX

Professeur des Universités. Pedopsychiatrie
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de service

Sans nous connaître vous avez accepté de juger ce travail.

Nous n'oublierons pas la qualité de vos cours de Psychiatrie, vous nous avez fait profiter de vos connaissances avec beaucoup de pédagogie.

Par ce travail, nous vous adressons nos sincères remerciements et vous assurons de notre entière reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre MARQUET

Professeur des Universités.
Praticien Hospitalier
Pharmacologie

Malgré le fait que nous ne nous connaissions pas, vous avez accepté avec enthousiasme de juger cette thèse.

Vous avez su nous enseigner la Pharmacologie avec beaucoup de gentillesse et de disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Christian MABIT

Professeur des Universités
Orthopédie-Traumatologie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.

Il y a quelques années vous nous avez accueilli dans votre service, et c'est avec beaucoup de gentillesse, de patience et de compréhension que vous nous avez transmis votre savoir.

Nous sommes admiratifs de vos compétences professionnelles.

Nous sommes fiers d'avoir été l'une de vos élèves.

Puisse alors cette thèse vous assurer de notre profond respect et de toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Emile-Roger LOMBERTIE

Psychiatre des Hôpitaux
Psychiatrie d'adulte

Vous nous avez encouragé dès notre arrivée dans le service, vous avez su nous comprendre et nous avez soutenu dans nos projets.

Vous vous êtes toujours montré disponible et ce malgré votre intense activité professionnelle.

Pour tout cela, nous vous remercions et espérons rester digne de la confiance que vous nous avez accordée.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre entière reconnaissance.

A Madame le Docteur Nathalie SALOME

Psychiatrie
Praticien Hospitalier

Tu as su me prodiguer tes conseils avec beaucoup d'objectivité et de disponibilité, sans oublier quelques échanges forts sympathiques autour d'une coupe de Champagne.

Je te remercie aussi de ta gentillesse, de tes propos réconfortants et de ta contribution à ce travail.

Trouve ici le témoignage d'une amitié sincère et de toute ma reconnaissance.

A mes parents,

*Pour m'avoir tout donné.
 Pour m'avoir toujours encouragée.
 Pour avoir toujours été là.
 Pour m'avoir aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui.*

Ce travail ne suffira pas à vous témoigner tout mon amour.

A ma grand-mère,

*Ta douceur m'a toujours accompagnée.
 J'ai beaucoup appris de toi.
 A tes cotés, tout est possible.*

Sois assurée de tout mon amour.

A mon grand-père,

Je sais que tu es fier de moi là où tu es.

A Frédérique,

*Si j'avais eu une sœur, elle te ressemblerait.
 Merci d'avoir partagé tous ces moments de ma vie, les bons
 comme les mauvais **et vice et versa**.....*

A Armelle,

*Ta gentillesse et ta générosité continuent de me toucher.
 Merci d'être là.*

A Sophie,

*Pour être toujours là depuis 22 ans. Toutou et Toutoune
 seraient fiers de nous.*

A Stephanie,

Pour ton écoute, ta présence et tes leçons de courage.

A Vincent,

Pour ta confiance et ton soutien en toutes circonstances.

A Brigitte,

Pour nos interminables discussions, pour ton extraordinaire ouverture d'esprit et pour l'énergie que tu donnes sans compter.

A Delphine,

Nous sommes deux sœurs jumelles nées sous le signe des gémeaux...mi, fa, sol, la, mi, ré, ..ré, mi, fa, sol, sol, sol, ré, do.

A Joël,

Pour me connaître aussi bien

Au Dr LAJOUX,

*Pour vos qualités humaines, et votre authenticité.
Je n'oublierai pas ces six mois passés en votre compagnie.*

A Isabelle et Fabrice ALAMOME,

Pour votre gentillesse et vos encouragements.

SOMMAIRE

PROLOGUE

I. LA BIPOLARITE

II. LAMOTRIGINE ET ETUDE RETROSPECTIVE

EPILOGUE

PROLOGUE

Et s'il s'agissait d'un trouble bipolaire ?

Cette question représente certainement aujourd'hui le premier obstacle rencontré par les praticiens spécialistes ou généralistes, devant ce patient d'humeur dépressive qui vient une nouvelle fois de franchir la porte de leur cabinet en quête du diagnostic et du traitement adéquat qui pourra atténuer, voire faire disparaître ses troubles.

Selon une étude de dépistage récente menée au Etat-unis (*Hirschfeld R.M.A et al-2003*) au moyen du Mood Disorder Questionnaire (MDQ), 4% des américains adultes souffriraient de troubles bipolaires de types I et II. L'analyse de cette prévalence révèle que 19,8% de ces patients avaient déjà fait l'objet d'un diagnostic de bipolarité, 31,2% étaient traités pour dépression unipolaire et enfin 49,0% n'avaient jamais été diagnostiqués.

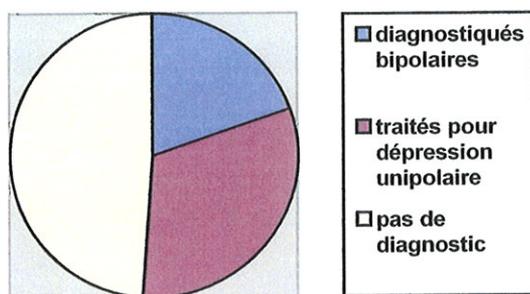


Figure 1: répartition des individus bipolaire après test MDQ aux Etats-Unis.

Ainsi 80% des adultes dépistés présentant des troubles bipolaires n'avaient pas été identifiés précédemment.

Une autre étude réalisée par la National Dépressive and Manic-Dépressive Association (DMDA) (*Hirschfeld RMA et al- 2003*), sur une période de dix années, a démontré que pour plus d'un tiers des patients le diagnostic de bipolarité n'aura été porté qu'après 10 ans de suivi, après avoir consulté en moyenne 4 praticiens, et que 60% d'entre eux auront fait l'objet d'un diagnostic erroné de dépression unipolaire.

Ces chiffres reflètent bien aujourd'hui la difficulté d'identification de cette pathologie et par extension le manque de prise en charge dont elle fait l'objet.

La première partie de notre travail visera donc à tenter de déterminer dans un premier temps ce qu'est un trouble bipolaire : comment le diagnostiquer, quels sont les principaux dangers de cette maladie, concernant sa nature et son évolution ; et dans un second temps d'évoquer les moyens thérapeutiques à notre disposition pour la combattre, et les difficultés rencontrées dans leur utilisation.

La caractéristique principale de cette pathologie demeure sa récurrence qu'il s'agisse du versant maniaque ou hypomaniaque, ou du versant dépressif.

L'un des objectifs de prise en charge de ces patients est la prévention des récurrences, et nous nous intéresserons tout particulièrement à celle visant à espacer les rechutes dépressives.

La seconde partie de ce travail portera donc sur l'un des traitements ayant obtenu aux Etats-unis l'accord de la Food and Drugs Administration (FDA) dans cette indication : la lamotrigine. Nous tenterons au cours d'une étude rétrospective menée auprès de patients bipolaires ayant été hospitalisés en secteur psychiatrique 87G03 (Dr Lombertie ER) pour épisode dépressif dans le cadre de leur maladie bipolaire d'étudier les propriétés de ce médicament. Nous testerons alors l'efficacité de la lamotrigine dans cette indication, en comparant son impact sur les récurrences dépressives à celui des autres thérapeutiques habituellement employées.

I. LA BIPOLARITE

A. Définition

1. Historique

La mélancolie et la manie sont connues depuis l'antiquité (*Gasman I.-1999*) (*Kochman et Meynard-1999*), mais il faut attendre la moitié du XIX^{ème} siècle pour reconnaître dans leur alternance une même entité pathologique.

La maladie née en 1854 grâce aux travaux de *Falret* qui la nomme « folie circulaire », et à ceux de *Baillarger* qui l'identifie comme « folie à double forme ». pour la première fois ces deux troubles de l'humeur sont regroupés dans leur cyclicité.

En 1882, *Kahlbaum* parle de cyclothymie pour expliquer cette alternance de phases thymiques.

Le terme de « folie maniaco-dépressive » est inventé par *Kraepelin* en 1899, et sa description est la plus proche de ce que nous connaissons aujourd'hui.

La psychose maniaco-dépressive née en 1907, est remise en cause par de nombreux auteurs, dès 1957 par *Leonard* en Allemagne, *Angst* en suisse en 1966, *Perris* en suède en 1966, et *Clayton et Winolear* aux Etats-Unis en 1967. Au cours de leurs recherches cliniques, psychologiques ainsi qu'à l'aide d'études familiales, les chercheurs visent à individualiser les formes bipolaires et unipolaires.

Dans les années 1980, l'accent est mis sur la dépression majeure (DSM III et IV), et les troubles dépressifs récurrents (CIM 10).

Aujourd'hui les classifications du trouble bipolaire sont déterminées par le DSM IV, mais il existe de nouvelles classifications rédigées grâce aux recherches menées pour tenter de cibler au maximum la pathologie (c'est ce que nous détaillerons plus tard lors de l'étude du spectre bipolaire).

2. Quelques chiffres

Il est très difficile aujourd'hui d'apprécier l'impact de cette pathologie sur la population, et ce pour plusieurs raisons que sont par exemple :

- La difficulté de diagnostic d'une maladie encore mal définie et mal cernée par les spécialistes. Les critères de reconnaissance, hormis ceux du DSM IV qui paraissent nécessaires mais pas suffisants, sont encore très flous et non validés. Beaucoup d'études se contredisent encore quant aux facteurs de risques, facteurs aggravants, âges de début, etc... La multiplicité des recherches neurobiologiques, génétiques, psychogénétiques, systémiques, environnementales, illustre bien la difficulté qui demeure aujourd'hui à étiqueter cette pathologie.

- Le manque de formation des médecins « dits » de terrains, les médecins généralistes, à la reconnaissance des pathologies mentales. Leurs recueils de données devraient être précieux épidémiologiquement, étant donné la fréquence à laquelle ils sont au contact des patients et le rapport privilégié qu'ils entretiennent avec les familles de malade ; or ceux-ci ne bénéficient pas de connaissances suffisantes en psychiatrie après la poignée d'heures d'enseignement de leur cursus initial consacrées à cette spécialité. Le diagnostic de bipolarité, ainsi que son estimation nosographique revient donc aux spécialistes que l'on sait en nombre insuffisant actuellement.

Les études épidémiologiques présentent des résultats très variables fonction des critères de sélection retenus, mais nous devrions pouvoir présenter la maladie en notant (*Kochman et Meynard-1999*) :

- Une prévalence sur la vie entière dans la population générale de l'ordre de 1 à 2 %.

- Une prévalence pour les bipolaires I de 0.4 à 1.6%.

- Une prévalence pour les bipolaires II de 0.5%.

- 5 à 15% des sujets bipolaires souffriraient de cycles rapides.

- Le sex-ratio est d'une femme pour un homme dans les troubles bipolaires contre deux femmes pour un homme pour l'ensemble des troubles dépressifs ; et ce quel que soit le niveau socioculturel ou l'origine ethnique.

- Le risque suicidaire est évalué à 25%.

- L'espérance de vie est d'environ 60 ans.

- La maladie débiterait dans l'adolescence entre 15 et 19 ans, mais les premières manifestations cliniques significatives surviendraient vers 20/30 ans. Un rapport de la DMDA (National Dépressive and Manic-Dépressive Association) note que 59% des patients bipolaires interrogés auraient vu leur premier symptôme survenir durant leur enfance ou leur adolescence.

3. Approche organique

Génétique

Certaines observations au cours d'études familiales ont orientées les recherches vers une origine génétique de la maladie (*Kochman et Meynard-1999*). 50% des sujets atteints de trouble bipolaire ont au moins un parent atteint de trouble de l'humeur. La prévalence de la maladie diminue avec l'éloignement du degré de parenté.

Les études de jumeaux retrouvent 35 à 90% de concordance entre les sujets homozygotes atteints contre 5 à 25% pour les dizygotes.

Plusieurs chromosomes seraient incriminés et notamment les 3, 5, 11, 18, et 21.

Ainsi des études familiales ont été menées, mettant en évidence une relation entre les troubles bipolaires et le chromosome 18 (*Mac Mahon JF.-2001*) ; il s'agirait de l'allèle 18q21 qui est significativement présent chez les patients étudiés souffrant de Pathologie bipolaire de type II (cf. clinique) par exemple.

Le mode de transmission demeure complexe, et il faudrait pour développer la maladie, regrouper plusieurs gènes majeurs dont l'expression serait dépendante de la participation d'autres gènes mineurs et de facteurs environnementaux (*Gasman I.-1999*).

Deux types d'étude existent :

- Les paramétriques, études familiales ou de liaison, qui consistent à rechercher dans une même famille porteuse de la maladie les vraisemblances génétiques entre les différents membres atteints. On recherche une liaison entre la maladie et un marqueur génétique donné que l'on a déterminé, en observant la transmission de l'allèle maladie et de l'allèle du marqueur génétique de génération en génération. La liaison existe si au moins un des deux gènes participe à l'étiologie de la maladie. Ex : Les travaux de *Egeland & al* en 1987 menés sur la population isolée Amish, ont révélé une liaison entre la maladie maniaco-dépressive et deux marqueurs du bras court du chromosome 11.

- Les études d'association ou non paramétriques, visant à mettre en évidence dans une population de même phénotype clinique déterminé au départ, la fréquence de l'expression allélique. Ainsi on compare les personnes malades et témoins qui présentent certains critères cliniques communs, déterminant leur phénotype commun, et on compare la distribution des allèles. Dans cette étude, on ne recherche pas de modèle génétique prédéterminé. Ex : Les travaux de *Leboyer & al* soulignent la plus grande fréquence de l'allèle c1 au site Taq1 en association avec l'allèle b au site BgIII chez les patients souffrant de maniaco-dépression.

Aujourd'hui, on aurait découvert 11 gènes qui pourraient être impliqués, non pas directement mais comme facteurs de prédisposition. On parle d'ailleurs d'endophénotype pour caractériser ce passage intermédiaire entre le génotype et le phénotype.

Immunologique

De part la participation de gènes transmis et exprimés ou non, des conséquences neurobiologiques au sein des différents systèmes de neurotransmission surviennent (Dysrégulation des amines biogènes). Ainsi chez un patient maniaco-dépressif, même si toutes les amines semblent affectées, deux le sont tout particulièrement, il s'agit de la noradrénaline et de la sérotonine.

- Le taux de MHPG (catabolite de la noradrénaline) varie en fonction de l'humeur, en comparaison au taux d'un patient unipolaire. La noradrénaline semble être moins présente chez les patients bipolaires déprimés, et son taux tend à augmenter chez les patients souffrant de symptômes maniaques. Ainsi on parle d'hyperadrénergic chez les patients maniaques et d'hypercholinergie chez les patients déprimés.
- Le taux de sérotonine est très diminué dans le tissu cérébral, lors d'autopsie de patients déprimés ou suicidés.
- Une piste de recherche actuelle, consiste à étudier le taux de GABA plasmatique, dont la baisse serait significative du trouble bipolaire.

La fonction thyroïdienne est étudiée aussi puisque une relation aurait été faite entre l'hypothyroïdie et les cycles rapides.

Le phénomène d'embrasement ou « kindling » (*Gasman I ; Kochman et Meynard-1999*) est une notion développée par *Post* en 1992, selon laquelle il existerait au fur et à mesure de stress répétés, une fragilisation neuronale, allant même jusqu'à l'atrophie de certaines zones géographiques cérébrales et notamment l'hippocampe. Chez les animaux, les observations menées mettaient en évidence le déclenchement d'une crise comitiale, par la stimulation électrophysiologique infraliminaire répétée d'une aire cérébrale

déterminée. Or le stress, par sa répétition, agirait comme un activateur de gènes, tels que c-fos et c-jun, entraînant une sensibilisation de certains neuromédiateurs, et diminuant de ce fait le seuil de réactivité. Ainsi la répétition de stress augmente la vulnérabilité aux accès thymiques, ceux-ci seraient alors d'orientation maniaque ou dépressive, selon le contexte psycho-pharmacologique. Cette théorie est renforcée par l'efficacité sur l'humeur des traitements anticonvulsivants, et vient se placer comme argument pour le traitement préventif des accès thymiques.

En effet, la synthèse des amines biogènes est réalisée au niveau de la synapse neuronale, en fonctions des informations activatrices ou inhibitrices parvenant jusqu'à celle-ci. Des échanges ioniques ont lieu au niveau des membranes pré et post synaptiques, et servent d'information, selon les concentrations intra et extra cellulaires de ces ions, à la synthèse d'amines. Leur fabrication dépend de l'activation ou non de l'expression de certains gènes spécifiques (*Grunze et al-1998*)

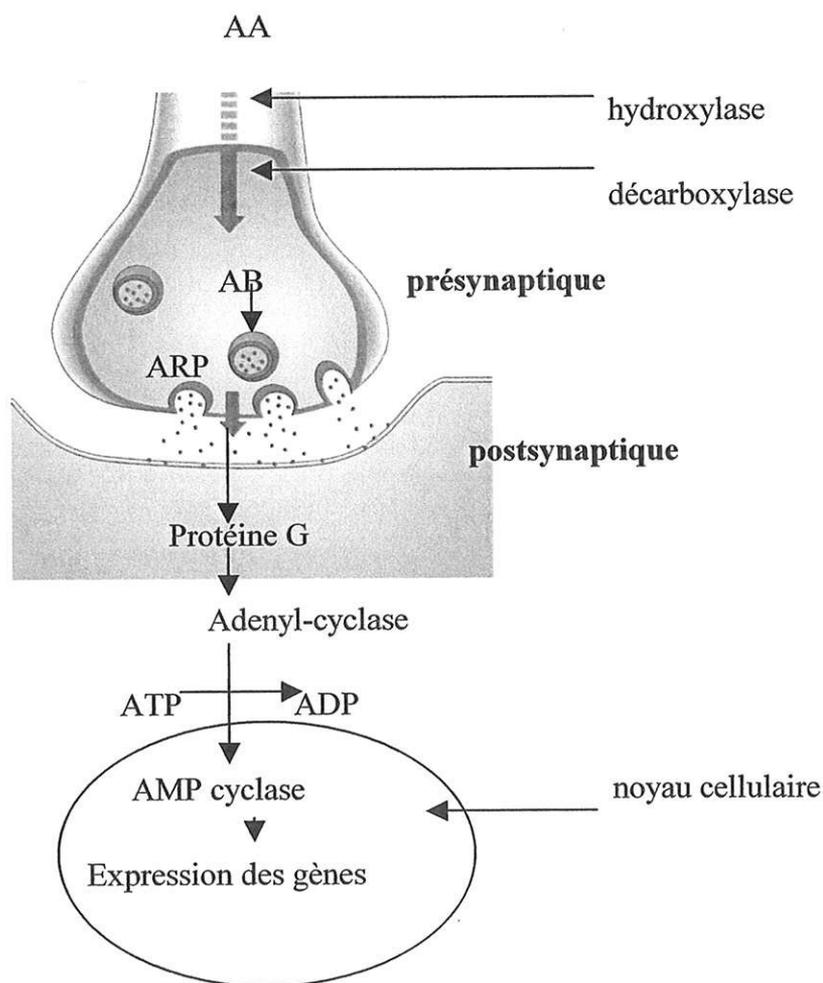


Figure 2: représentation schématique d'une synapse et de l'action des amines biogènes.

AA : acides aminés : tyrosine, tryptophane

AB : amines biogènes

ARP : autorécepteur présynaptique

ATP : adénosine triphosphate

ADP : adénosine diphosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclase

Fonctionnement de la synapse :

Les acides aminés sont transformés par l'hydroxylase et la décarboxylase, en amines biogènes, et celles-ci sont stockées dans les vésicules synaptiques. Ensuite, ces amines biogènes (sérotonine, dopamine et noradrénaline) peuvent :

- activer les récepteurs post-synaptiques, qui par l'intermédiaire de la protéine G, produiront une activation de l'adénylcyclase transformant l'ATP en ADP et AMPcyclase. Cette AMPcyclase intervient dans l'expression des gènes.
- activer des autorécepteurs pré-synaptiques, inhibant ainsi la libération d'autres neurotransmetteurs.
- être recapturées au niveau pré-synaptique et restockées en vésicules.

Anatomique

Grâce à l'évolution des explorations radiologiques, de nouvelles trouvailles ont pu améliorer la connaissance de la maladie. Actuellement, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (*Strakowski M.-1999; Blumberg P.-2003*) a révélé des anomalies structurales et notamment volumétriques chez les patients bipolaires. Ainsi les différences anatomiques cérébrales des patients atteints et non atteints ont été comparées.

Ces différences se situeraient préférentiellement au niveau du cortex préfrontal, qui est une localisation responsable de l'attention, la cognition et la régulation de l'humeur (cf figures 3, 4, 5). 36 sujets bipolaires ont été étudiés, 11 avaient une humeur très élevée, 10 étaient déprimés, 15 euthymiques. 20 individus représentaient le groupe placebo. Après analyse par imagerie par résonance magnétique, il s'est avéré que le cortex préfrontal et plus spécifiquement la zone antérieure de ce cortex, était affectée lors d'accès thymiques. Le signal s'accroît dans le côté droit de cette zone lors d'accès maniaques, et dans la partie gauche lors d'accès dépressifs.

Une réduction de volume du lobe temporal médian et surtout des amygdales et de l'hippocampe, apparaîtrait précocement dans la maladie, aussi bien chez les adolescents que chez les adultes (*Blumberg et al-2003*).

Après étude, lors d'imagerie par résonance magnétique centrée sur le lobe temporal médian de patients bipolaires, il est apparu des réductions de volume significatives de l'hippocampe et des amygdales. 15,6% de réduction volumétrique des amygdales de patients bipolaires, et 5,3% de réduction pour l'hippocampe.

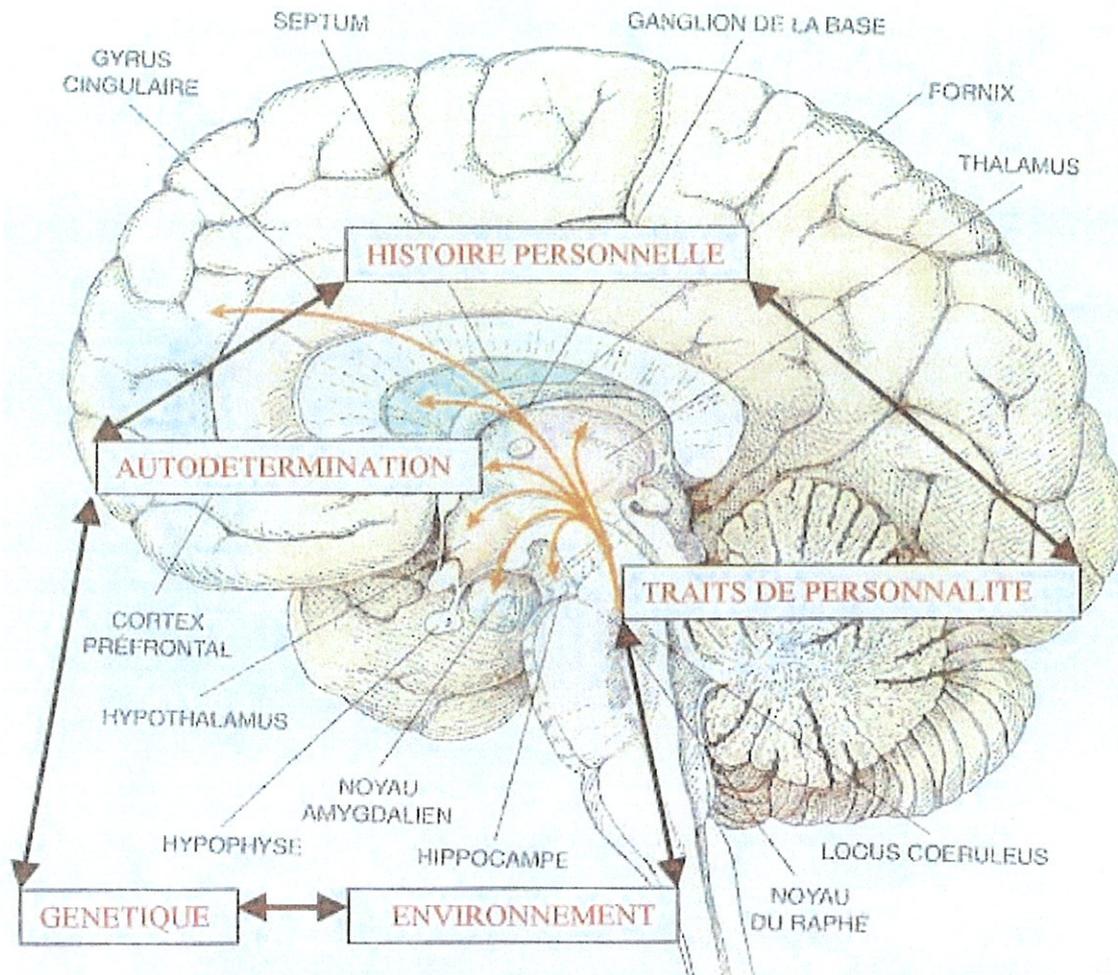


Figure 3: schémas d'une coupe cérébrale sagittale- principales structures anatomiques touchées par le trouble affectif bipolaire.

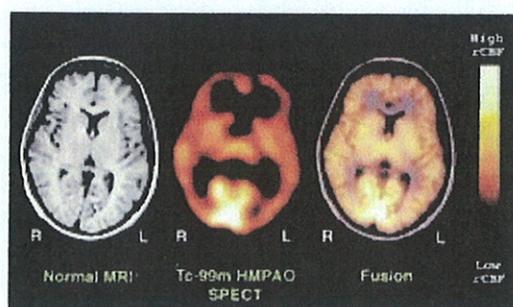


Figure 4: IRM de patient bipolaire superposée à l'imagerie du flux sanguin cérébral d'un patient bipolaire en phase dépressive. Les structures anatomiques sont normales, mais le flux sanguin est diminué dans la zone du cortex préfrontal.

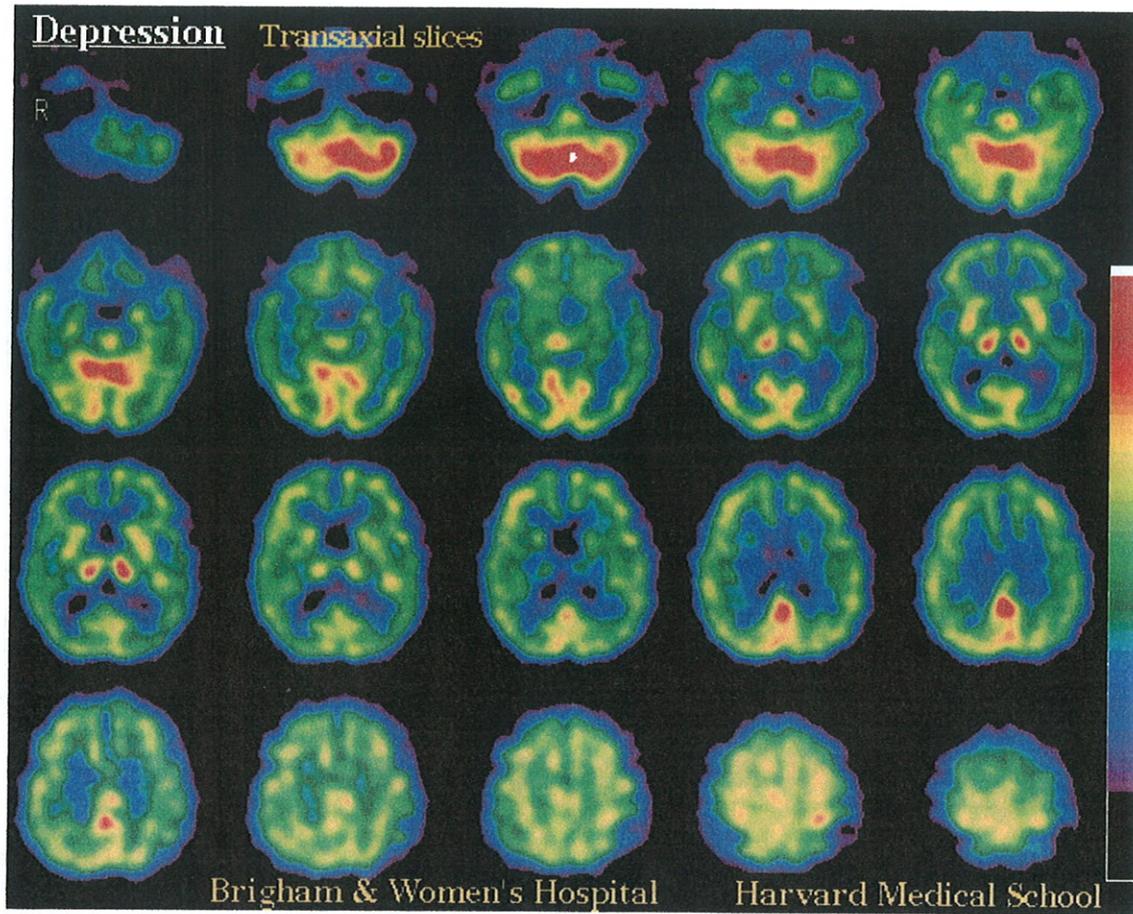


Figure 5: Pet scan mettant en évidence une hypoactivité de la région corticale préfrontale chez un patient bipolaire en phase dépressive.

4. Clinique

Jusqu'à présent le trouble bipolaire a été défini comme une succession d'accès thymiques, soit sur le versant dépressif, soit sur le versant maniaque, séparés ou non les uns des autres par des périodes appelées intervalles libres ou euthymiques, c'est-à-dire dénuées de tous symptômes de trouble de l'humeur. Les formes se succédant sans intervalles libres sont dites à évolution circulaire.

Plusieurs formes cliniques seront décrites ci-dessous, pour tenter de comprendre les différentes facettes de la maladie les plus reconnues aujourd'hui ; or il existe de nombreuses sub-divisions de celle-ci que nous évoquerons plus tard lors de l'étude des différentes classifications.

4.1 Dépression majeure ou caractérisée (critères DSM IV) (DSM

IV)

A. Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines, et avoir représenté 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. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (par exemple se sent triste ou vide) ou observée par les autres (par exemple pleure).

2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalé par le sujet ou observé par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (par exemple modification du poids corporel en un mois excédant 5%) 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, et non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

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

D. Les symptômes ne sont pas imputables directement aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (par exemple hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil ; c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques, ou d'un ralentissement psychomoteur.

4.2 Manie (critères DSM IV)

A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, 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, au moins trois des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante.

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

C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou encore il existe des caractéristiques psychotiques.

E. Les symptômes ne sont pas dûs aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple, substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou une affection médicale générale (par exemple l'hyperthyroïdie).

4.3 Episode hypomaniaque (Kochman et Meynard-1999)

Il s'agit d'un épisode cliniquement atténué de l'épisode maniaque, les symptômes sont moins invalidants, contrôlables et critiquables par le sujet, mais l'accès est souvent sous-estimé par le sujet ou son entourage.

L'hypomanie peut être retrouvée rétrospectivement dans la vie du sujet grâce à l'échelle de *Angst*, permettant ainsi de poser le diagnostic de bipolaire II en cas de positivité, chez des patients chez qui ces épisodes seraient passés inaperçus.

4.4 Le trouble bipolaire I

Il s'agirait d'un trouble associant un état dépressif majeur (durant au moins 14 jours) et au moins une fois dans l'histoire du sujet, un épisode maniaque significatif.

4.5 Le trouble bipolaire II (Kochman et Meynard-1999)

Forme clinique regroupant des épisodes dépressifs alternant avec des épisodes hypomaniaques

4.6 Le trouble bipolaire III (Gasman I-1999)

Cette forme clinique est marquée par l'alternance de phases dépressives alternant avec des accès maniaques ou hypomaniaques pharmacologiquement induits, le plus souvent par des traitements antidépresseurs.

4.7 Le trouble dysthymique (Gasman I-1999)

Aussi appelé dépression névrotique. Il s'agit d'une dépression chronique de durée supérieure à deux ans sans période normothymique

pendant au moins deux mois. Cette forme est considérée comme atténuée par rapport au trouble dépressif majeur. La distribution serait plus fréquente chez les femmes.

4.8 Le trouble cyclothymique

Forme atténuée du trouble bipolaire II. Pendant au moins deux ans se succèdent des phases d'hypomanie et de dépression légère.

4.9 Etat mixte

Pathologie décrite par *Falret* en 1860, puis *Kraepelin* en 1913, regroupant à la fois simultanément des critères de manie et de dépression. De part cette caractéristique il s'agit d'un état à haut risque suicidaire.

4.10 Les cycles rapides (*Tondo et al-2002*)

Forme bipolaire caractéristique dans son évolution ; en effet on retrouve au moins quatre épisodes avérés dans une même année. Certains patients évolueraient vers des cycles rapides alors que d'autres en souffriraient d'emblée. Il existerait également des cycles ultrarapides, au cours desquels l'humeur pourrait varier d'un jour à l'autre, voire même d'une heure à l'autre. Cette forme particulière sera étudiée de manière plus approfondie ultérieurement.

4.11 Caractère saisonnier (*Clement JP, Charles E-2003*)

Ces troubles de l'humeur seraient rythmés par les saisons.

Certains auteurs, tels que *Kraepelin* et *Slater*, remarquent une périodicité saisonnière des épisodes thymiques chez des patients bipolaires. *Esquirol*, *Baillarger*, *Falret* et *Griesinger* s'accordent pour noter des modifications thymiques correspondant aux variations saisonnières. De nombreuses études centrées sur le caractère dépressif saisonnier démontrent la forte proportion de patients bipolaires atteignant parfois 100%.

D'autres tels que *Kripke* et *Lewy* démontrent l'efficacité de la luminothérapie sur des patients souffrant de cycles rapides ou de bipolarité

résistant aux thymorégulateurs. *Oren, Bauer et Levitt*, observent l'émergence de phases maniaques sous lumineothérapie.

Le trouble bipolaire serait influencé par les saisons et cette « saisonnalité » serait à différencier du trouble affectif saisonnier.

B. Difficultés diagnostiques

Il s'agit d'une pathologie difficile à diagnostiquer (*Keck PE-2003*) et ce pour plusieurs raisons que sont par exemple :

- Le fait que les épisodes maniaques ou hypomaniaques antérieurs ne sont pas mentionnés par les patients, car ceux-ci peuvent être honteux à relater, déniés ou méconnus d'eux-mêmes. De ce fait il ne ressort que les symptômes actuels dépressifs qui orientent le praticien vers un traitement antidépresseur et ce d'autant plus que les signes sont décrits comme chroniques. Rappelons que 60% des patients bipolaires avaient initialement été diagnostiqués comme dépressifs (*Hirschfeld et al-2003*).
- La pathologie débute rarement selon un mode maniaque ou hypomaniaque inaugural, les premiers signes sont de type dépressif dans la majorité des cas, ce qui peut induire les praticiens en erreur.
- Troisièmement, il n'existe pas aujourd'hui de signe pathognomonique de dépression bipolaire. Il faut être très attentif à certains signes atypiques de dépression tels que l'hyperphagie, hypersomnie, asthénie et ralentissement psychomoteur isolé, pour suspecter l'existence d'une maladie maniaco-dépressive à la place d'une dépression majeure.
- Enfin, certains épisodes sont tellement brefs (les cycles rapides), ou modérés comme chez les bipolaires II, qu'ils peuvent passer inaperçus même pour l'entourage qui ne les aura pas reconnus comme épisodes anormaux.

Pour ces différentes raisons, la recherche tend à classer les différentes formes de la pathologie pour les identifier plus facilement et spécifiquement, et essaie également d'élaborer des questionnaires qui pourraient reconnaître les patients à risque de bipolarité. C'est le cas du Mood Questionnaire Disorder (MDQ) et du Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

1. BSDS (*Pies R.* référence internet)

Ce test a été mis au point par le Dr *Ronald Pies*, dans le but de détecter au plus tôt les patients à risque, et celui-ci serait valable pour tous les types de pathologie du spectre bipolaire.

- Il faut d'abord lire tous les items dans leur intégralité :
 - Certains individus ont remarqué que leur humeur ou leur énergie pouvait varier radicalement d'un moment à l'autre.
 - Ces individus ont remarqué que durant ces périodes, leur humeur ou leur énergie pouvait être basse ou à un autre moment haute.
 - Pendant ces phases « basses » les individus sentent souvent un manque d'énergie, la nécessité de rester au lit ou de beaucoup dormir, un manque de motivation pour faire les choses qu'ils auraient pourtant besoin de faire.
 - Ils prennent souvent du poids pendant ces périodes.
 - Pendant ces périodes ces individus se sentent souvent tristes ou déprimés.
 - Parfois pendant ces phases « basses » ils se sentent sans espoir et parfois suicidaires.

- Leur capacité à travailler ou à conserver une place en société est diminuée.
- Typiquement ces phases durent quelques semaines, et parfois seulement quelques jours.
- Les personnes ayant ce type de vécu, passent des périodes « normales » entre deux changements d'humeur, pendant lesquelles leur énergie est correcte, et leur fonctionnement non perturbé.
- Ils peuvent alors remarquer une modification de leur humeur.
- Leur énergie augmente au-delà de ce qui est normal pour eux, et ils font souvent certaines choses qu'ils n'auraient pas ordinairement été capables de faire.
- Parfois, pendant ces périodes « hautes », ils se sentent comme si ils avaient trop d'énergie.
- Certains, durant ces périodes peuvent se sentir irritables voire même agressifs.
- Certains pendant ces phases multiplient les activités.
- Pendant ces périodes certains dépensent beaucoup d'argent.
- Ils peuvent être plus bavards que d'habitude, avoir des comportements exacerbés et notamment sur le plan sexuel.
- Parfois leur comportement paraît étrange à leur entourage.
- Pendant ces épisodes ils peuvent rencontrer des difficultés avec leurs collègues de travail ou avec la police.
- Parfois ils augmentent leur consommation d'alcool ou de médicaments.

➤ Après avoir lu ce passage, veuillez cochez la phrase qui vous correspond le plus :

Cette histoire me correspond, presque parfaitement.

Cette histoire me correspond plutôt bien

Cette histoire me correspond sur certains points.

Cette histoire ne me décrit pas du tout.

➤ Maintenant relisez les phrases et comptez 1 point pour chaque item qui vous ressemble.

Additionnez :

6 points si vous avez coché « me correspond parfaitement ».

4 points « me correspond bien ».

2 points « me correspond sur certains points ».

0 points « ne me décrit pas du tout ».

➤ Résultats :

Risque de bipolarité :

0-6 pas de risque

7-12 faibles probabilités

13-19 probabilité modérée

20-25 Fortes probabilités.

Les études ont montré que les patients diagnostiqués comme bipolaires avaient un score supérieur à 13.

2. MDQ

Ce test à été élaboré dans le but de dépister au plus tôt les personnes à haut potentiel bipolaire afin de réduire au maximum l'impact psychosocial de la maladie (*Hirschfeld et al-2003*).

En effet deux tiers des individus souffrant de troubles bipolaires n'auraient pas été diagnostiqués comme tels et donc seraient inefficacement traités aujourd'hui, ce qui favorise la progression de la pathologie, voire même l'aggrave en induisant des décompensations maniaques selon les traitements utilisés.

En outre un patient bipolaire mal traité souffre également des conséquences psychosociales de cette atteinte, comme les difficultés relationnelles, difficultés professionnelles souvent dues à l'instabilité du sujet, difficultés affectives, divorces...

30% à 60% des sujets trop tardivement diagnostiqués ne retrouvent pas la totalité de leurs capacités d'adaptation sociale, malgré le traitement, d'où l'intérêt de les traiter au plus tôt, et par conséquent de les dépister précocement (*Calabrese JR. et al-2003*).

Mood Disorder Questionnaire (MDQ-référence internet)

1. Au cours de votre vie, avez-vous ressenti des périodes où vous n'étiez pas vraiment vous-même et où...

- Vous vous êtes senti tellement bien que les gens autour de vous, vous faisaient remarquer que vous n'étiez pas dans votre état normal ?
- Vous vous sentiez tellement irritable que vous auriez pu crier après les gens ou même vous battre ?
- Vous aviez plus confiance en vous que d'habitude ?
- Vous dormiez moins que d'habitude sans que cela vous fasse défaut ?

- Vous étiez plus bavard que d'habitude ou vous parliez plus vite ?
- Vous aviez l'impression que vos idées allaient très vite dans votre tête et que vous ne pouviez pas les ralentir ?
- Vous étiez tellement distrait par les événements autour de vous que vous ne pouviez plus vous concentrer ?
- Vous aviez plus d'énergie que d'habitude ?
- Vous aviez plus d'activités que d'habitude ?
- Vous étiez plus sociable, et étiez capable par exemple, de téléphoner à des amis au milieu de la nuit ?
- Vous étiez plus attiré par le sexe que d'habitude ?
- Vous étiez capable de faire des choses inhabituelles que votre entourage trouvait excessives et risquées ?
- Vous pouviez dépenser beaucoup d'argent au risque de vous endetter ?

2. Si vous avez coché plusieurs OUI, avez-vous ressenti plusieurs de ces événements au cours d'une même période ?

3. Quel a été l'impact de ces événement sur vous ou vos proches ?

- Pas de problème
- Légers problèmes
- Problèmes modérés
- Sérieux problèmes

Questionnaire développé par le Dr Robert M. A. Hirschfeld

•En se referant à une étude menée par *Joseph R Calabrese (Calabrese et al-2003)* :

Les individus « MDQ positifs » auraient plus de chance d'appartenir à une famille comprenant déjà des membres bipolaires, et ce au premier degré de parenté, que les « MDQ négatifs » (11,9% contre 5,4%)

Les femmes reconnues positives à ce test, souffriraient plus que les hommes d'irritabilité, achats impulsifs et excessifs, logorrhée, défauts d'attention.

Les jeunes « positifs » entre 18 et 34 ans, présentent deux fois plus de symptômes bipolaires que leurs aînés, ce qui engendre des troubles psychosociaux plus graves, étant donné leur degré de maturation sociale, familiale, professionnelle.

On retrouve également plus de comorbidité chez ces patients positifs. Ils souffrent plus souvent d'attaques de panique, anxiété, fatigue chronique, migraines, allergies...ce qui vient les handicaper dans leurs activités et notamment professionnelles.

•Le test MDQ semble dépister les individus bipolaires et particulièrement les types II, qui du fait de la forme paucisymptomatique, sont passés jusque là inaperçus.

Le risque de ce test serait de diagnostiquer à l'excès les individus.

Peut-être faudrait-il s'en servir comme d'un indicateur de risque de bipolarité, et surveiller plus étroitement les patients déclarés positifs, les informer progressivement, pour pouvoir le cas échéant, les traiter plus précocement et plus efficacement. Ainsi on réduirait l'impact psychosocial de cette maladie, et sa progression à long terme.

C. Classifications et notion de spectre bipolaire

1. Evolution

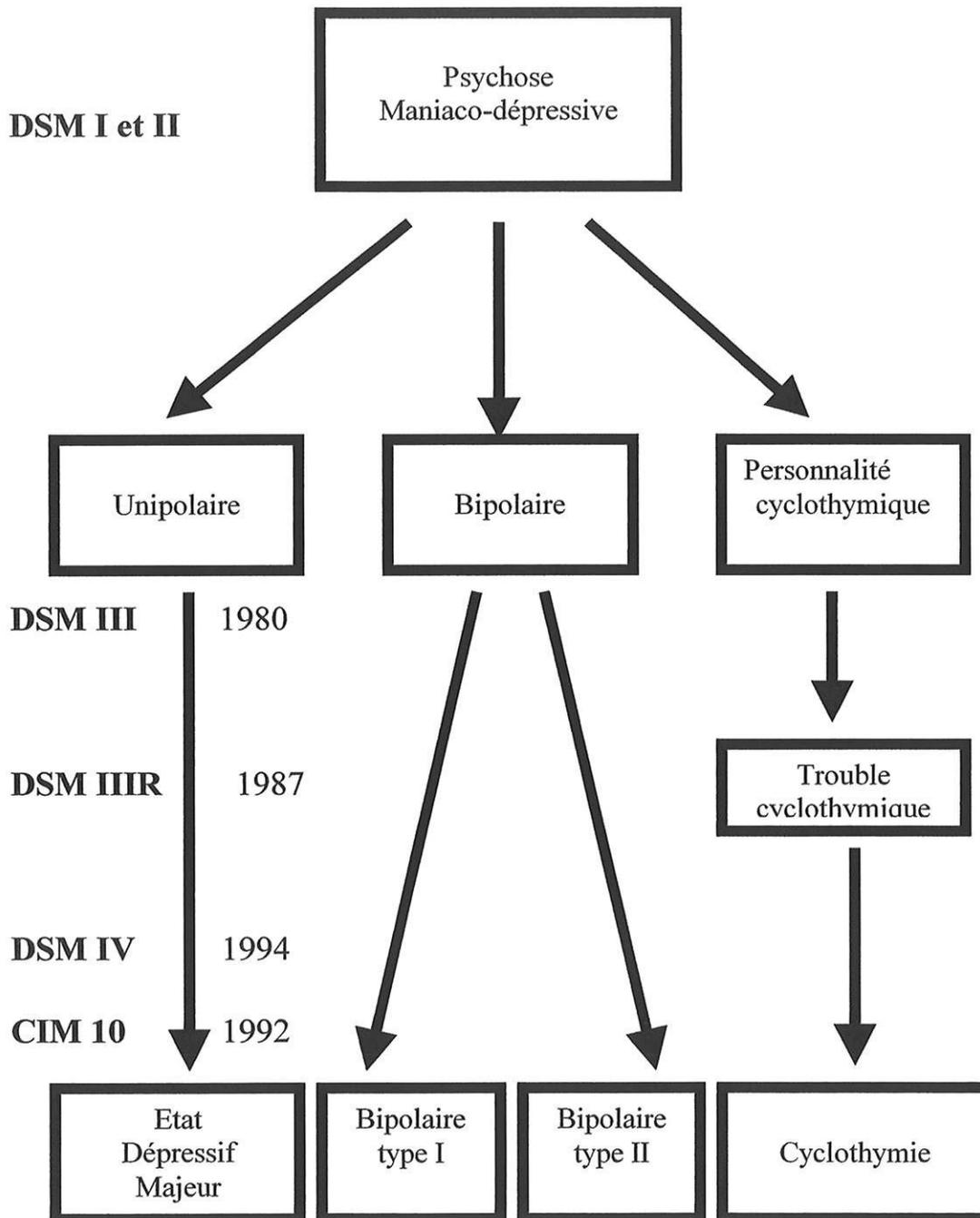


Tableau I: Evolution au cours des différentes classifications de la dénomination du trouble bipolaire.

Henry Ey différenciait la dépression bipolaire qu'il définissait comme endogène, à support biologique et qu'il classait dans les psychoses, et la dépression réactionnelle, non récurrente qu'il classait dans les névroses. Celui-ci concluait également en écrivant que « tous les intermédiaires existent en pratique », et ce sont ces intermédiaires qui sont aujourd'hui regroupés sous le nom de spectre bipolaire.

A l'origine, le but était de distinguer différents sous-groupes de la pathologie pour les traiter de façon plus appropriée, étant donné qu'à part la bipolarité de type I aux symptômes spectaculaires et sans équivoque, il existerait des formes plus atténuées, plus difficiles à diagnostiquer et nécessitant un traitement spécifique.

2. Differentes classifications

a) DSM IV

Quatrième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'APA (Association Américaine de Psychiatrie) datant de 1994.

Le DSM IV comprend 3 parties (*expertise collective Inserm. Référence internet*) :

- Episode thymique (épisode dépressif majeur, épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte).
- Trouble de l'humeur (dysthymique, bipolaire, ...)
- Sémiologie ou évolution (épisode dépressif avec caractère psychotique)

DSM IV TR (Argos-2001, référence internet)

Les diagnostics sont posés lorsqu'un certain nombre de symptômes sont présents objectivement, regroupés en syndromes.

Si les critères ne sont pas présents en nombre suffisant, on parle alors de trouble bipolaire NOS (non spécifiés).

- 296. XX Trouble bipolaire I
 - 296. x Episode maniaque isolé.
 - 296.40 Episode le plus récent hypomaniaque.
 - 296.4x Episode le plus récent maniaque.
 - 296.5x Episode le plus récent dépressif.
 - 296 .6x Episode le plus récent mixte.
 - 296.7 Episode le plus récent non spécifié.

- 296.89 Trouble bipolaire II

Spécifier (épisode actuel le plus récent) hypomaniaque ou dépressif.

- 301.13 Trouble cyclothymique
- 296.80 Trouble bipolaire non spécifié
- Autre trouble de l'humeur
 - 296.83 Trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale.

- 291.8 Trouble de l'humeur induit par l'alcool.
- 292.84 Trouble de l'humeur induit par d'autres substances.
- 296.90 Trouble de l'humeur non spécifié.

Le DSM IV TR est la plus récente des classifications de l'APA, or selon plusieurs auteurs (*APA 2002*) cette hiérarchisation serait trop réductrice et ne correspondrait pas suffisamment à la réalité du trouble. Les praticiens se trouvent confrontés à des patients présentant des symptômes ne permettant pas de diagnostic type DSM IV, faute de critères suffisants ou parce que les signes rencontrés ne sont pas caractéristiques de l'un des syndromes strictement décrits dans la classification.

Il paraît en effet difficile de réellement différencier le trouble bipolaire de la dépression unipolaire récurrente par exemple, or certaines études (*Serreti A. et al-2002*) (*Benazzi F. et al-2003*) démontrent en utilisant des caractéristiques cliniques (âge, sexe, âge de début des troubles,..) et des caractéristiques anamnestiques (histoire des épisodes maniaques, hypomaniaques ou atypiques,...) que les deux pathologies sont bien des entités différentes.

b) CIM 10.

Classification créée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1992.

Contrairement au DSM IV qui incite à diagnostiquer les troubles mentaux de manière indépendante, cette classification regroupe certains symptômes, comme résultant d'un processus commun. Les troubles de l'humeur sont distingués sur la base de leur sévérité (léger, moyen, sévère), les modalités de traitement et de prise en charge étant différents, fonction de celle-ci.

« Les épisodes isolés sont distingués des troubles bipolaires et autres troubles à épisodes multiples » (*CIM 10*-ed MASSON).

F30 Episode maniaque

- **F30.0** Hypomanie
- **F30.1** Manie sans symptôme psychotique
- **F30.2** Manie avec symptôme psychotique
- **F30.8** Autre épisode maniaque
- **F30.9** Episode maniaque sans précision

F31 Trouble affectif bipolaire

- **F31.0** Episode actuel hypomaniaque
- **F31.1** Episode actuel maniaque sans symptôme psychotique
- **F31.2** Episode actuel maniaque avec symptôme psychotique
- **F31.3** Episode actuel de dépression légère ou moyenne
 - ✓ F31.30 sans syndrome somatique
 - ✓ F31.31 avec syndrome somatique
- **F31.4** Episode actuel de dépression sévère sans symptôme psychotique

- **F31.5** Episode actuel de dépression sévère avec symptôme psychotique
- **F31.6** Episode actuel mixte
- **F31.7** Actuellement en rémission
- **F31.8** Autre trouble affectif bipolaire
- **F31.9** Trouble affectif bipolaire sans précision

F32 Episode dépressif

- **F32.0** Episode dépressif léger
 - .00 sans syndrome somatique
 - .01 avec syndrome somatique
- **F32.1** Episode dépressif moyen
 - .10 sans syndrome somatique
 - .11 avec syndrome somatique
- **F32.2** Episode dépressif actuel sévère sans symptôme psychotique
- **F32.3** Episode dépressif actuel sévère avec symptôme psychotique

F33 Troubles dépressifs récurrents

F34 Troubles de l'humeur persistants

F38 Autres troubles de l'humeur (affectifs)

F39 Troubles de l'humeur (affectifs) sans précision

Le principal reproche fait à ces classifications internationales est l'absence de prise en compte des perspectives cliniques dynamiques et développementales des troubles de l'humeur, et ce en fonction des facteurs de risque, de vulnérabilités biologiques, etc...

Pour *Geller et Luby (1997) (expertise collective Inserm- référence internet)*, un sous-groupe du THADA (Trouble d'Hyperactivité Avec Déficit Attentionnel) souffrant d'une forme d'hypomanie, serait susceptible d'évoluer vers un trouble bipolaire.

Pour *Biederman (1996) (expertise collective Inserm- référence internet)*, ce même sous-groupe à début précoce de symptômes bipolaires, aurait un pronostic sévère et défavorable.

c) Classification de Klerman (bipolar spectrum disorder- référence internet).

Il fut le premier à élaborer des sous-groupes de patients bipolaires en 1981.

BIPOLAIRE I : manie et dépression

BIPOLAIRE II : hypomanie et dépression

BIPOLAIRE III : trouble cyclothymique

BIPOLAIRE IV : hypomanie ou manie induite par antidépresseurs

BIPOLAIRE V : dépressif avec antécédent familiaux de bipolarité

BIPOLAIRE VI : manie unipolaire

d) Classification de Hagop Akiskal

Ce professeur de l'université de San Diego en Californie, créé le terme de spectre bipolaire après avoir étudié les recherches de *Kraepelin* et constaté la difficulté de diagnostic de ce trouble aujourd'hui.

Pour lui, la maladie ne se déclinerait pas en deux ou trois catégories, mais plutôt en sept types, fonction des tempéraments et facteurs de comorbidité.

Celui-ci insiste en effet sur l'importance du taux de patients non diagnostiqués précocement et inefficacement traités de ce fait ; pour cela il élabore un classement des troubles maniaco-dépressifs associés aux tempéraments affectifs (critères de *Hantouche-Akiskal* et *Akiskal-Mallya* comme version française) (*Akiskal HS-1996*).

Selon *Akiskal*, les tempéraments regrouperaient 3 à 4 % de la population générale, et seraient plus fréquents chez les apparentés de bipolaires connus. Ces tempéraments caractériseraient un sous-groupe de la pathologie principale qu'est la bipolarité, et seraient des facteurs de risque de survenue d'épisodes thymiques, au cours de différentes situations telles que : le stress, la prise de toxiques ou la privation de sommeil. Celui-ci a ainsi défini plusieurs facteurs de prédisposition qui sont :

➤ **Le tempérament cyclothymique :** Fluctuance de l'humeur, trait caractérisé par l'irritabilité, l'hyper réactivité émotionnelle et la prédominance des affects négatifs. Celui-ci prédisposerait aux cycles rapides. L'auteur distingue un sous-groupe de celui-ci, caractérisé par une irritabilité prédominante, et définissant donc le tempérament irritable.

➤ **Le tempérament hyperthymique :** vivacité permanente, les individus paraissent « plein d'énergie » et toujours à l'aise, négation des affects négatifs et de toute détresse émotionnelle. Facteur de risque de dépression pseudo-unipolaire à début tardif.

➤ **Le tempérament dépressif :** Aussi appelé **Dysthymie** ; ruminations d'idées pessimistes, analyses défaitistes de la vie quotidienne. Il favoriserait la survenue de « double dépression », c'est à dire de succession d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes de dysthymie.

**Spectre de bipolarité atténuée(Soft bipolarity-
H.Akiskal)** (*bipolar spectrum disorder*-référence internet)

BIPOLAIRE I : épisode maniaque

BIPLAIRE I ½ : dépression avec épisode hypomaniaque prolongé

BIPOLAIRE II : dépression avec épisodes hypomaniaques

BIPOLAIRE II ½ : trouble cyclothymique

BIPOLAIRE III : hypomanie due aux antidépresseurs

BIPOLAIRE III ½ : hypomanie et/ou dépression associées à des abus de substances

BIPOLAIRE IV : dépression avec tempérament hyperthymique

Une étude multicentrique française EPIDEP a utilisé les critères d'*Hagop Akiskal* (EPIDEP-2001) pour tenter de reconnaître le spectre bipolaire et les formes atténuées, auprès de patients ayant présenté un épisode dépressif majeur au sens du DSM IV. Le taux de bipolaires II détecté a doublé entre une première évaluation et une deuxième qui comprenait une recherche d'hypomanie (39,8%).

La comparaison des deux groupes définitifs a permis de cibler de manière plus complète la pathologie unipolaire et bipolaire II.

En effet, plusieurs différences significatives ont pu être notées telles :

- Une évolution différente, avec début plus précoce, récurrence plus importante, nombre de tentatives de suicide et nombre d'hospitalisations plus importants pour les bipolaires II.
- Diagnostic plus difficile et errance thérapeutique antérieure pour les bipolaires II.
- Dysrégulation tempéramentale plus complexe chez les bipolaires II.
- Fréquence familiale supérieure chez les bipolaires II.

Cependant, nombreux auteurs refusent d'utiliser cette classification et ces critères diagnostiques.

L'une des premières raisons, serait que l'utilisation de ce concept augmenterait la prévalence de la maladie à presque 20% (*Ghaemi SN.APA-2002*).

N.Ghaemi avance la possibilité de « sur-diagnostiquer » la maladie, au risque d'inclure comme patients bipolaires, des individus souffrant de troubles différents tels que : les états de stress post-traumatique, les THADA, les personnalités borderlines.

D. Principaux risques liés à la maladie

1. Le suicide



Selon les études, 25 à 60% des patients bipolaires font une tentative de suicide durant leur vie, et 19% des décès sont dues à des suicides réussis (*Tondo L. et al-1999*). Aucune population de patients n'a de risque aussi élevé de suicide, ce taux se rapproche du taux de mortalité des pathologies cardiaques tous types confondus, ou du taux de mortalité de certains cancers.

Devant l'importance de ces chiffres, des recherches ont été effectuées pour cibler les populations à risque suicidaire, selon le type, les facteurs de comorbidité, les antécédents familiaux, ... et ce pour déterminer des facteurs de prévention de ces suicides.

La majorité de ces études (*Rihmer Z. et al-2002*) retrouve un taux de tentative d'autolyse supérieur chez la population bipolaire (BPI et BPII confondus) en comparaison aux patients dépressifs unipolaires. Il apparaît que le taux de tentatives et de suicides réussis est supérieur chez les BPII par rapport aux BPI. Rappelons que ce groupe est également une population mal dépistée et que son diagnostic précoce permettant une meilleure prise en charge thérapeutique, limiterait de ce fait les risques suicidaires ultérieurs.

➤ Les suicides surviennent en majorité dans une population jeune, dont l'âge est inférieur à 35 ans (*Shang-Ying M. Tsai et al -2002*).

- 25 à 50% des bipolaires font une tentative de suicide au cours de leur vie (*Jamison KR-2000*)
- Les femmes se suicident trois fois plus que les hommes, elles ont également moins de mal à avouer avoir prémédité leur geste, les hommes déguisent plus facilement leur suicide en accident de voiture ou en accident fatal suite à une prise de risque exceptionnelle (*Jamison KR- 2000*).
- L'un des principaux facteurs de risque semble (*Jamison KR-2000*) être la modification rapide de l'humeur en début ou en fin d'épisode dépressif, et particulièrement dans l'année suivant une hospitalisation. Cette observation acquiert toute sa dimension péjorative chez les patients souffrant de troubles bipolaires à cycles rapides, c'est à dire présentant plus de quatre épisodes thymiques dans une même année.
- Certains auteurs ont travaillé à démontrer l'action préventive sur le suicide, d'un traitement au long cours. Ainsi *Leonardo Tondo (Tondo L. et al-2000)* démontre l'effet protecteur du lithium sur ces patients. Pour lui le traitement de la dépression reste la clé de la prévention du risque suicidaire, et il le prouve en démontrant une diminution des tentatives de suicide et suicides réussis chez les patients traités par lithium au long cours. Certains travaux prouvent même que la réduction du risque suicidaire est plus significative durant la phase de traitement de prévention que durant le traitement de l'épisode aigue (*Rucci P. et al-2002*).
- De même un traitement mal suivi (par mauvaise tolérance ou mauvaise observance) ramène le taux de suicide à celui des personnes non traitées (le risque suicidaire est alors multiplié par 14 à l'arrêt du traitement et ce dans les douze mois qui suivent cet arrêt). Dans son article l'auteur conclut en soulignant que même si le lithium possède une action moindre sur la dépression par rapport aux épisodes maniaques et hypomaniaques, il demeure cependant, par son effet stabilisateur un facteur protecteur du risque suicidaire.

Les études mettent en évidence qu'un traitement ciblant particulièrement la dépression et visant à réduire l'apparition de cycles rapides tout en stabilisant l'humeur, constituerait un meilleur facteur de prévention du suicide.

Le risque suicidaire augmente encore si se surajoutent des facteurs de comorbidité tels que les addictions et abus de substances. Il se trouve que le trouble bipolaire s'accompagne souvent de ceux-ci. Le taux de tentatives de suicide serait deux fois plus élevé chez les patients bipolaires alcooliques par rapport aux non-alcooliques (38,4% contre 21,7%) (*Potash et al-2000*).

1. Addictions et abus de substance.



L'abus de substance est fréquemment associé au trouble bipolaire, et cette association accroît de manière significative le risque suicidaire (*Tondo L. et al- 1999*). Ainsi les substances les plus souvent impliquées sont : l'alcool, les psychostimulants, les sédatifs, les opiacés et le cannabis.

Les sujets jeunes sont particulièrement touchés. Le taux de suicide à triplé chez les adolescents souffrant de troubles affectifs ces trente dernières années aux Etats-Unis, et ce, parallèlement à la croissance du taux d'addiction durant cette même période (*Galanter M. et al-1985*) (*Levy et Deykin-1989*).

Ces suicides sont souvent en rapport avec l'utilisation de stimulants tels que la cocaïne et les amphétamines (*Mac Kinnon DF et al-2003*).

En ce qui concerne le cannabis, les études se contredisent. Certains (*Beautrais et al -1999*) retrouvent une relation positive entre les tentatives d'autolyse et la consommation de marijuana, tandis que d'autres (*Petronis KR. et al-1990*) retrouvent un effet protecteur contre l'angoisse et donc les idées suicidaires.

L'abus de substances est retrouvé chez 60% des bipolaires I, 50% des bipolaires II (*Regier et al-1990*) (*Rush-2003*) et l'alcool chez 35% des bipolaires tous types confondus (*Suppes T. et al-2000*).

L'une des hypothèses avancées serait celle de l'automédication de ces patients, à l'aide de stimulants visant à contrer une phase dépressive, et inversement, par l'utilisation de sédatifs pour lutter contre l'angoisse et les phases maniaques. Cette notion pourrait être la raison de diagnostics plus tardifs chez les patients bipolaires souffrant d'addiction (*Rush-2003*).

Sur ce point les avis divergent. Par exemple, une réflexion menée par *G.Brousse (Brousse G. et al-2003)* tend à déterminer si l'alcoolisme est une cause ou une conséquence de la pathologie bipolaire.

Il pose alors quatre hypothèses, à savoir :

- « L'abus de substance est un symptôme du trouble bipolaire. »
- « L'abus de substance est un moyen pour les patients de lutter contre les symptômes du trouble bipolaire : automédication. »
- « L'abus de substance est à l'origine du trouble bipolaire. »
- « L'abus de substance et le trouble bipolaire témoignent d'un facteur de risque commun. »

Sont alors étudiés les mécanismes de stress, et la théorie du kindling, démontrant ainsi qu'un stress répété sensibiliserait le système nerveux central et initialiserait un trouble bipolaire. Ce même stress induisant une automédication par les toxiques, renforcerait cette sensibilisation.

La comorbidité qu'est l'abus de substance, représenterait une augmentation du risque à développer la maladie et cela d'autant plus qu'il existe des antécédents familiaux de bipolarité.

Il pourrait alors s'agir d'un indice de dépistage dans la prévention primaire de la maladie.

Lors de ces recherches, on a également noté une relation entre un âge précoce de début de maladie, l'utilisation de substances toxiques et le développements de cycles rapides (*Mac Kinnon DF.-2003*).

3. Cycles rapides

Dunner et Fieve (Tondo L. et al-2002) en 1974, décrivent cette aggravation de la maladie bipolaire, comme une fréquence des épisodes thymiques supérieure à 4 par an. Chaque phase dure au moins deux semaines.

Une durée inférieure à quinze jours, associée à un virage rapide de l'humeur (switch), définit les cycles ultra-rapides. Les épisodes sont alors décrits comme n'excédant pas 48 heures.

Certains auteurs ont également noté l'existence de cycles au cours desquels l'humeur pouvait varier très rapidement et constituer des épisodes thymiques ne durant pas plus de quelques heures.

Une des explications avancées pour comprendre l'installation de ces cycles rapides, est énoncée par Post (*Tondo L. et al- 2002*), selon la théorie du kindling. En effet, les voies neuronales utilisées lors de stimulations chimiques ou pharmacologiques (comme lors de stress répétés), se sensibiliseraient progressivement et se réactiveraient plus fréquemment même sans stimulation.

Pour contrer ces cycles rapides, la prophylaxie par lithium a échoué (82% d'échec chez les patients souffrant de cycles rapides contre 41% d'échec chez les autres bipolaires) (*Tondo L. et al-2002*).

Soit les cycles rapides apparaissent d'emblée, soit la progression vers cette forme pathologique se met en place sur plusieurs années, l'intervalle libre entre les épisodes diminuant progressivement jusqu'à s'annuler.

Dans les deux cas, l'entrée dans les cycles rapides est marquée par l'apparition d'un épisode hypomaniaque suivant directement la fin de la dépression, ou alors par l'accentuation d'une hypomanie qui était de faible intensité jusqu'à présent.

Lors d'études visant à mieux cerner ces cycles, différents facteurs de risque ont pu être isolés :

- *Wehr* déclare que 73% des patients présentant ce type de pathologie, ont vu la fréquence de leurs cycles augmenter, au cours de traitement par antidépresseurs et notamment, les tricycliques.
- *Goodwin et Jamison*, nous mettent en garde contre les traitements raccourcissant les épisodes thymiques, en expliquant que ceux-ci peuvent précipiter l'apparition de l'épisode suivant.
- L'augmentation de l'utilisation de substances psychostimulantes (comme la cocaïne, le café, les stéroïdes, les anorexigènes,...) est liée à l'augmentation des cycles rapides.
- Ces cycles sont également rencontrés plus fréquemment chez des patients ayant connu une entrée précoce dans la maladie. Ainsi un âge de début des troubles inférieur à 15 ans est un facteur à haut risque d'accélération des cycles (*Coryel W. et al-2003*).
- Des facteurs de comorbidité tels que l'anxiété et les attaques de paniques sont également souvent associés.
- Les perturbations du rythme nyctéméral jouent un rôle dans la précipitation des accès maniaques ou hypomaniaques, et donc dans l'aggravation de fréquence des cycles (*Suppes T. et al-2000*).

- L'abus de substances est corrélé à une baisse de l'observance aux traitements, et ces deux facteurs sont reconnus comme accélérateurs des cycles bipolaires (*Suppes T. et al- 2000*).

La fréquence des cycles doit donc être particulièrement surveillée pour prévenir son aggravation, étant donné qu'une augmentation de ces épisodes est associée à une croissance du risque suicidaire et à une invalidation psychosociale non négligeable ; le patient instable ne pouvant pas correctement s'insérer dans la société, à tous les niveaux, qu'ils soient professionnels, affectifs,...

4. Invalidation psychosociale

Cette instabilité thymique à des conséquences néfastes sur la vie sociale des patients, qu'il s'agisse du secteur professionnel, relationnel, affectif ou conjugal.

Le chômage est fréquent. Les mécanismes entravant cette insertion professionnelle sont divers. Certains patients, du fait de leur instabilité, de leur manque de régularité ou de leur absentéisme, n'ont pu conserver leur emploi. D'autres n'ont pu achever leur formation scolaire ou professionnelle, la maladie étant survenue au cours de celles-ci. Certains facteurs de comorbidité associés, tels que l'anxiété ou les migraines par exemple, réduisent leur productivité, ce qui ne favorise pas la stabilité de leur emploi (*Calabrese JR. et al-2003*)

Leurs relations affectives et conjugales sont entravées. Leur entourage a souvent du mal à comprendre et à accepter leurs instabilités thymiques. 50% des patients bipolaires se marient et parmi ceux-ci le divorce est deux fois plus fréquent que dans la population générale.

L'abus de substances, le chômage, les accès maniaques occasionnant des dépenses excessives, sont souvent les causes de leurs problèmes financiers. Le déficit économique causé, conduit parfois à la création de dossiers de surendettement.

L'isolement social, le chômage, les ruptures affectives et divorces, les faillites sont dans la population générale des facteurs de risque de suicide. On comprend alors aisément que la population bipolaire soit particulièrement exposée (60% des bipolaires font une tentative de suicide au cours de leur vie).

Il est important de noter que 30% à 60% (*Calabrese JR. et al-2003*) des patients bipolaires diagnostiqués et traités au long cours, ne retrouvent pas l'intégralité de leurs fonctions cognitives, professionnelles et sociales. Il faudrait approximativement, en moyenne, 2 ans après un épisode thymique, pour ne plus souffrir des conséquences cognitives et psychosociales occasionnées par celui-ci.

Il est donc primordial de dépister, diagnostiquer et traiter au plus tôt ces individus pour limiter cet impact social invalidant, et par là même leur donner de quoi conserver au maximum leurs repères professionnels et affectifs.

5. La dépression

C'est l'une des deux phases qui caractérise la pathologie bipolaire, et c'est celle qui handicape le plus les individus, elle est comparée à un fardeau porté par les patients maniaco-dépressifs.

La majeure partie du temps, les sujets souffrent de dépression, c'est la raison pour laquelle le diagnostic de bipolarité est souvent retardé au profit de dépression récurrente ou résistante.

Cet état dépressif quand il devient chronique, entrave le déroulement de la vie des individus : difficultés professionnelles, relationnelles, conduites à risque, addictions en tous genres et suicide.

E. Principaux traitements.

Le traitement des troubles bipolaires se divise en deux phases distinctes, celle de l'accès aigu et celle de la prévention des rechutes ou traitement au long cours.

Plusieurs classes de médicaments existent aujourd'hui, et chacune possède des avantages et des inconvénients qu'il convient d'adapter au sujet et à sa pathologie. Ainsi en ce qui concerne le traitement au long cours, il est primordial d'informer correctement le patient sur le traitement envisagé, et d'établir avec lui un contrat de soin, tant sur l'observance que parfois sur la surveillance de celui-ci, pour obtenir un résultat le plus satisfaisant possible.

Une psychothérapie de soutien peut alors accompagner le patient dans son apprentissage de la maladie, en l'informant sur les traitements, les facteurs déclenchants des accès thymiques (tels les modifications du cycle nyctéméral, les addictions, etc.), les signes prédictifs le cas échéant, et la gestion des situations de stress.

1. Les différents traitements.

Qu'il s'agisse d'un épisode maniaque ou dépressif, il existe des précautions à prendre parallèlement à la médication.

Il faut tout d'abord évaluer la nécessité d'une hospitalisation, systématique en cas de phase maniaque, et relative, fonction de l'indice de gravité en ce qui concerne l'accès dépressif. Souvent, l'hospitalisation à la

demande d'un tiers est requise (loi du 27 juin 1990), en raison des refus de soins émis par le patient maniaque ou à haut risque suicidaire.

Des mesures de protections sont également à mettre en place, notamment la sauvegarde de justice, et ce dès le premier jour du diagnostic, en raison des actes réalisés par le patient qui pourraient être contraires à ses propres intérêts.

a) Les thymorégulateurs.

Propriétés

Un thymorégulateur a pour rôle la stabilisation de l'humeur à cours et long terme. Il doit pour cela être capable de traiter des épisodes aigus maniaques ou dépressifs et assurer la prophylaxie de ces mêmes épisodes, sans aggraver les épisodes thymiques ou accroître leur fréquence (cycles rapides) (*Möller et al-2003*).

Chimiquement, leurs principes actifs agissent principalement sur les membranes synaptiques neuronales, en intervenant sur la régulation des systèmes GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et Glutamate (neurotransmetteur exciteur). Ainsi ils stabilisent la membrane en atténuant la libération de glutamate et en augmentant celle du GABA (Gamma Amino Butyric Acide). Ceci a pour effet de réguler les libérations d'amines biogènes. (*Ketter et al-2003*).

Principaux thymorégulateurs.

1) Le Lithium (Théralithe*) (accord FDA et AMM).

Il est longtemps resté l'anti-maniaque de première intention.

Utilisé en médecine pour la première fois en 1850 pour le traitement de la goutte, il est utilisé à la fin du XIX^{ème} siècle par *Carl Lange* au Danemark pour traiter la manie. Son frère *Fritz Lange* s'en servait quant à lui pour traiter les dépressions récurrentes. Le médicament n'est alors plus utilisé en pratique psychiatrique jusqu'en 1945 où *John FJ Cade* le redécouvre pour les états maniaques. Enfin, *PC Baastrup* au Danemark et *J Angst* en Suisse mettent en évidence après plusieurs études, l'efficacité prophylactique du lithium, en démontrant que celui-ci réduit la morbidité affective, prolonge les cycles bipolaires, raccourcit les épisodes thymiques réduit le nombre d'admission à l'hôpital (*Johnson FN-1998*).

Depuis, la FDA a donné son approbation quant à l'utilisation du lithium comme traitement curatif et prophylactique des troubles affectifs bipolaires.

En effet, celui-ci diminue les rechutes thymiques chez deux tiers des patients traités, et divise le risque suicidaire par 8. *Jamison et Goodwin*, au cours de 10 études, démontrent un pourcentage de rechute de 34% chez les patients traités par lithium, durant une période de 20 mois, contre 81% de rechute chez les individus ne prenant pas de lithium. *Pages et al* étudient 101 patients durant une période de 5 ans, et démontrent 49% de rémission, 41% de réponse partielle, c'est à dire sans hospitalisation, et 10% d'échec (*Goodwin-2002*).

Cependant on s'aperçoit en comparant les résultats de ces études que les épisodes maniaques sont mieux prévenus par le lithium que ne le sont les épisodes dépressifs.

De même, les types I de la maladie sont de meilleurs répondeurs au traitement que les cas plus atypiques tels que les types II, les états mixtes et les cycles rapides, qui paraissent mieux canalisés par d'autres thérapeutiques (antipsychotiques et anticonvulsivants).

Dans les phases modérées, l'APA (Américan psychiatric Association) l'autorisait en monothérapie, et dans les phases plus sévères, en association avec un anti-psychotique.

Le délai d'action des sels de lithium est d'une dizaine de jours, et pour cette raison, un traitement sédatif neuroleptique adjuvant est conseillé en début de cure (*Olié-2002*).

Un dosage régulier est nécessaire pour veiller au maintien d'un taux de lithium sanguin entre 0,5 et 0,8 mEq/L (*Goodwin-2002*).

La tolérance du principe actif dépend de l'âge des individus, en effet, les adolescents ont des besoins plus importants étant donné que leur rein filtre plus rapidement le lithium que le rein des adultes.

Ainsi beaucoup de facteurs sont à surveiller, tels que la créatinine, la fonction thyroïdienne, l'âge, le mode de vie du sujet, les affections médicales associées, une éventuelle grossesse, avant l'instauration d'un traitement par lithium et tout au long de son utilisation. Ces contraintes sont à l'origine du manque de compliance des patients vis à vis de ce médicament.

Il est important de prévenir le patient qu'il s'agit d'un traitement à vie, et que son efficacité préventive ne sera réellement active qu'après deux ans de prises régulières.

Un arrêt brutal du lithium expose l'individu à un taux de rechute de 50% dans les trois mois.

En raison des effets secondaires invalidants du lithium, ainsi que de son inefficacité sur certaines formes de troubles affectifs, de nouvelles thérapeutiques ont vu le jour pour remplacer celui-ci.

Parmi les principaux, citons l'acide valproïque, l'olanzapine, et la carbamazépine.

2) Les thymorégulateurs anti-convulsivants

Le Carbamazépine (accord FDA) (Tégrétol*)_appartient à la famille des anticonvulsivants. Son effet stabilisateur des émotions par une action anti « kindling », a été démontré dans le courant des années 60. Il a montré son efficacité dans les accès maniaques, et peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments telles que les antidépresseurs (*Grunze et al-1998*).

Celui-ci agit en inhibant les canaux sodiques, potassiques et calciques, voltages dépendants, bloquant ainsi les flux ioniques transmembranaires au

niveau des synapses, ce qui a pour conséquence d'activer ou inhiber la libération de neurotransmetteurs. Ainsi il possède des actions GABAergiques, adenosinergiques, serotoninergiques, et des propriétés antagonistes au glutamate.

Sa posologie doit être adaptée progressivement afin d'éviter les perturbations hépatiques et rash cutané.

Sa concentration plasmatique doit se situer entre 8 et 12 microgrammes/ml.

Son efficacité anti-maniaque a été démontrée lors d'études menées contre placebo ou contre d'autres molécules. *Okuma et al* (1988) prouvent l'action anti-maniaque du carbamazépine contre placebo. *Luznat et al* (1988) montrent un résultat clinique quasi similaire pour le lithium contre carbamazépine. Cette dernière étude est confirmée par deux recherches supplémentaires menées par *Okuma et al* (1990) et *Small et al* (1991). Le bilan de ces travaux tend à prouver les résultats de cette molécule contre les symptômes maniaques, qu'elle réduit de 50% en moyenne, et il démontre aussi l'action positive rencontrée contre des sous-types de bipolarité comme les états mixtes, les états schizomaniaques et les cycles rapides, domaines où le lithium avait échoué.

En ce qui concerne son action anti-dépressive, les résultats sont moins probants. Le carbamazépine serait efficace chez 55% des patients dépressifs de certaines études, mais sans réel résultat qualitatif. Si les effets antidépresseurs existent, ils sont moindres en comparaison aux propriétés anti-maniaques de la molécule.

Les résultats précédents concernent les phases aiguës de la maladie. Mais il est important de connaître les bénéfices apportés par le carbamazépine dans la prophylaxie des rechutes, caractéristiques de la pathologie bipolaire.

Des études ont été menées sur de plus longues périodes, un an pour *Okuma et al* (1973) qui retrouve 60% de réponses positives contre 22% pour le placebo.

L'effet préventif est comparable à l'effet du lithium, or ce qui fait l'avantage du carbamazépine, ce sont ses bons résultats sur les cas de bipolarités « dits » atypiques contrairement au lithium très efficace sur les maladies bipolaires « dites » classiques. Il semble mieux contrôler les cycles rapides.

L'un des autres avantages du carbamazépine est aussi celui de la meilleure observance par le patient, celui-ci ne nécessitant pas de suivi biologique hebdomadaire, ou mensuel, et ne possédant pas d'effets secondaires aussi pénibles que le lithium.

Le valproate ou acide valproïque (Dépakine*) , divalproex (Dépakote*) et valpromide (Dépamide*) (accord FDA et AMM).

Il a prouvé son efficacité dans la manie à la dose de 20mg /kg/j après une augmentation progressive de la posologie. Son taux plasmatique doit atteindre 50 à 100 mg/ml et pour cela on peut adapter la posologie jusqu'à 1500mg/j. Ses principaux effets secondaires sont gastro-intestinaux, nausées, diarrhées, mais aussi asthénie et thrombopénie.

Il peut être utilisé en monothérapie, en association avec le lithium ou des anti-dépresseurs, mais jamais avec le carbamazépine en raison du risque neurotoxique.

Les études réalisées montrent une efficacité anti-maniaque supérieure à l'action anti-dépressive.

Son résultat sur la pathologie bipolaire semble comparable à celui du lithium, à la différence que le valproate est mieux toléré physiquement, ce qui favorise sa compliance, et qu'il semble plus efficace sur les états mixtes, les cycles rapides et les bipolaires type II (*Bowden et al-2000*).

Le valproate est de plus en plus utilisé dans la prophylaxie des troubles bipolaires au même titre que le lithium ; ses résultats sur la prévention des accès thymiques n'étant pas supérieures à ceux du lithium, mais son utilisation étant mieux tolérée, favorisant la compliance au traitement (*Macritchie et al-2003*).

Il a démontré de bons résultats dans la prévention des épisodes thymiques, notamment en réduisant la probabilité de rechute dépressive, en augmentant la durée entre ces rechutes et en limitant la gravité des symptômes (*Bowden et al- 2003*).

En ce qui concerne les épisodes maniaques, le valproate semble plus performant que le lithium en réduisant plus efficacement la fréquence et l'intensité des accès (*Bowden et al-2000*).

Oxcarbamazépine (Trileptal*)

Gabapentine (Neurontin*)

Lamotrigine (Lamictal*) (accord FDA)

3) Les neuroleptiques atypiques

La clorpromazine (Largactil*) a été en 1952, le premier traitement de l'état maniaque.

Les neuroleptiques classiques posent plusieurs problèmes :

- Troubles dépressifs
- Troubles extra-pyramidaux et Parkinsonniens
- Psychoses secondaires déficitaires

Les neuroleptiques atypiques à la suite de la clozapine (Leponex*) et de l'amisulpride (Solian*) se révèlent anti-maniaques avec une potentialité anti-dépressive modérée, induisant peu d'effets extra-pyramidaux.

Les neuroleptiques atypiques sont utilisés dans le trouble bipolaire comme anti-maniaques et antidélirants, mais ils obtiennent l'AMM comme thymorégulateur.

L'olanzapine (Zyprexa*) (accord FDA et AMM)

Sa posologie peut-être adaptée jusqu'à 15 mg /j. En 2000, la FDA a donné son accord pour l'utiliser comme traitement à court terme des épisodes aigus mixtes ou maniaques. Une étude postmarketing le comparait au valproate, il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle, qui étudiait la tolérance des deux traitements chez 251 patients souffrant de troubles aigus mixtes ou maniaques avec ou sans caractère psychotique.

L'olanzapine s'est montré plus efficace que le valproate en terme de score YMRS (Young Mania Rating Scale) à trois semaines de traitement (50% contre 38%) mais cette différence d'efficacité disparaît à la 47^{ème} semaine. Aucun des deux produits n'avaient induit de symptômes dépressifs. Les principaux effets secondaires retenus étaient l'augmentation de l'appétit et la prise de poids (Congrès de l'APA -2001).

Depuis d'autres études ont cherché à prouver l'intérêt de l'olanzapine dans le traitement des troubles bipolaires. L'une d'entre elles, fut réalisée sur des patients à haut risque de rechute, car ils avaient tous plus de 50 épisodes bipolaires à leur actif. 88% de ces patients voyaient une disparition de leurs

symptômes maniaques en moins de 11 jours et une réduction du nombre de rechutes annuelles. Un point intéressant de ce travail était l'étude sur le long terme de ces patients sur le plan cognitif, à l'aide du PANSS cognitive score. En effet, les patients traités par olanzapine, bénéficieraient d'une amélioration de leurs capacités cognitives dans le temps, capacités antérieurement détériorées par la pathologie (Todd et al- 2001).

Tout au long de ces recherches, les pouvoirs antidépresseurs de l'olanzapine ont tenté d'être démontré, mais en vain, la molécule possède un effet sédatif qui serait seul responsable de la diminution des symptômes dépressifs. Pour cette raison, les laboratoires ont expérimenté un traitement réalisé à base d'olanzapine et de fluoxétine, dont l'intérêt est de lutter contre les symptômes maniaques et dépressifs, tout en prévenant les rechutes. La FDA a approuvé sa mise sur le marché en 2001.

Le Flupentixol (Fluanxol*) qui agirait préférentiellement sur les phases maniaques, mais qui augmenterait la fréquence des épisodes dépressifs. Il pourrait être une alternative au lithium en cas de résistance, mais uniquement chez des patients ne récidivant que sur le mode maniaque.

La risperidone (Risperdal*) (accord FDA et AMM en cours)

Quetrapine (accord FDA-non commercialisé en France)

Aripiprazole (Abulify*)

Il est en cours de commercialisation en France pour la schizophrénie.

La FDA lui a donné son accord pour le traitement de la manie aiguë et la prévention des rechutes.

Les travaux pour l'AMM sont en cours.

b) Les antidépresseurs.

Alors que les antidépresseurs sont la référence thérapeutique des dépressions unipolaires, il n'en va pas de même en ce qui concerne les dépressions bipolaires.

Le praticien se trouve confronté à un dilemme vis à vis du traitement de son patient qu'il s'agisse d'une phase aiguë ou d'une prise en charge à long terme. En effet la mortalité par suicide reste en phase aiguë de dépression, le principal risque à prévenir, or les antidépresseurs exposent l'individu bipolaire à un switch, induisant une phase maniaque, voire même une accélération des cycles, plus de 40% des patients souffrant de cycles rapides ont affirmé avoir subi une modification péjorative de la fréquence de leur symptomatologie après instauration d'un traitement antidépresseur (Mac kinnon DF. Et al-2003).

Nous savons aujourd'hui que l'utilisation de molécules inhibant la recapture de sérotonine est moins risquée en terme de switch que les antidépresseurs tricycliques, mais ce risque reste tout de même présent.

Lors d'un congrès de l'APA en 2002, les prescripteurs avaient été mis en garde quant à l'utilisation des antidépresseurs dans les phases dépressives des troubles bipolaires, pour les raisons suivantes (*Ghaemi et al-2003*)

- « Le risque pour que les antidépresseurs induisent un switch de l'humeur est grand.
- Les antidépresseurs n'ont pas montré d'efficacité dans la prévention des suicides, contrairement au lithium.
- Les antidépresseurs ne se sont pas montré aussi efficaces que les thymorégulateurs dans les phases aiguës dépressives des troubles bipolaires, et sont moins efficaces que les thymorégulateurs dans la prévention des rechutes.
- Les thymorégulateurs tels que le lithium ou la lamotrigine ont de meilleurs résultats dans le traitement de la phase aiguë ou le traitement prophylactique à long terme des dépressions bipolaires. »

Les recommandations étaient les suivantes :

- « Les antidépresseurs doivent être réservés pour des cas sévères, et non utilisés de manière routinière dans les dépressions modérées du bipolaire.
- Les antidépresseurs doivent être interrompus dès la disparition des symptômes dépressifs, et maintenus exceptionnellement chez les patients connus pour rechute dépressive à l'arrêt du traitement. »

Depuis de nouvelles études sont sorties, nous mettant en garde du risque accru de rechute dépressive chez ces patients bipolaires à l'arrêt des antidépresseurs. En effet, il a été démontré qu'un temps d'exposition court aux antidépresseurs était lié à une rechute dépressive d'autant plus précoce (*Altshuler et al- 2003*). 70% des patients ayant interrompu leur traitement à visée antidépressive dans les 6 mois suivant la rémission des symptômes et 53% de ceux l'ayant arrêté entre 6 mois et un an, ont rechuté dans l'année de suivi, contre 24% de patients qui avaient continué les antidépresseurs.

Par contre, en ce qui concerne le risque le switch maniaque, il est en effet démontré que les virages de l'humeur sont plus fréquents chez les individus utilisant une monothérapie antidépressive que chez ceux utilisant le placebo (67% contre 33%), or l'association d'un thymorégulateur réduit considérablement ce risque. Dans cette étude sur les 80 personnes ayant vécu un switch maniaque, seulement 7% prenaient des antidépresseurs en plus de leur thymorégulateur.

Paradoxalement, il a été également noté que les patients qui rechutaient le plus rapidement sur le mode maniaque, étaient ceux qui avaient arrêté précocement leur antidépresseur. Trois possibilités ont alors été émises :

- Les patients qui arrêtent leur traitement, le font parce qu'ils entrent en phase maniaque, la manie serait alors responsable de l'arrêt thérapeutique et non l'inverse.

- La deuxième possibilité serait que les individus interrompant leur antidépresseur, arrête également simultanément leur thymorégulateur.

- Et la dernière explication serait que la discontinuation des antidépresseurs induirait lui-même un switch maniaque.

Enfin, il semble donc nécessaire d'utiliser les antidépresseurs dans le traitement de la dépression bipolaire, et ce en raison du risque très important de suicide durant cette période.

En aucun cas ceux-ci ne doivent être utilisés en monothérapie, du fait des switch maniaques induits par ces molécules et de l'accélération des cycles qui pourrait en découler.

L'association d'un thymorégulateur à un antidépresseur permet de limiter le risque de survenu de ces switch, mais plus important encore, elle optimise l'action du régulateur thymique, puisque la prévention des rechutes

est plus effective lors d'une combinaison de ce type, que lors d'un traitement par thymorégulateur seul (*Moller HJ-2003*).

c) Autres traitements en cours d'évaluation.

Nous ne ferons que citer quelques pistes de recherche du domaine pharmacologique :

- **Les agents sérotoninergiques tels que le 5-HTP** (5-Hydroxytryptophane), à la dose de 200mg/j découvert par Van Praag, et qui seraient utiles dans la prévention des rechutes.

- **Le Vérapamil**, de la famille des inhibiteurs calciques, plus efficace chez les patients souffrant de cycles rapides, mais également chez les patients maniaques résistant au lithium. Il est par contre déconseillé en association avec le carbamazépine en raison du risque de neurotoxicité, et avec le lithium pour le surdosage plasmatique de celui-ci.

- **La Clonidine**, qui serait un thymorégulateur.

- **Les hormones thyroïdiennes**, chez les bipolaires en cycles rapides, viendraient contrecarrer les effets anti-thyroïdiens du lithium ou de la carbamazépine.

- **Le clonazépam**, à utiliser seul ou en association au lithium, surtout efficace chez les patients souffrant de troubles du sommeil et d'anxiété.

- **Le bupropion**, préviendrait les rechutes maniaques.

2. Les psychothérapies

Elles sont nécessaires dans la prise en charge des patients bipolaires (*Colom F et al-2003*) et doivent être menées parallèlement à un traitement pharmacologique.

Leur rôle principal, est un rôle d'information et d'éducation : aussi bien pour le patient que pour sa famille, et visent à les informer sur la pathologie et les différentes thérapeutiques aujourd'hui à leur disposition.

Ils peuvent ainsi reconnaître les signes précurseurs de récurrences, que ce soit sur le mode maniaque ou sur le mode dépressif, consulter à temps, éviter les facteurs déclenchants tels que la privation de sommeil ou l'abus de substances psycho-actives

On peut également avoir recours à des thérapies familiales, permettant aux différents individus de mieux connaître la pathologie, apprendre à accompagner un patient bipolaire et limiter le stress et la tension familiale parfois responsable de la décompensation des malades.

Cette prise en charge a démontré son efficacité dans la limitation des rechutes (dépressives, maniaques, hypomaniaques ou mixtes), en réduisant leur fréquence et leur durée, les patients ainsi encadrés voient leur nombre et leur temps d'hospitalisation significativement diminué

II. LAMOTRIGINE ET ETUDE RETROSPECTIVE

Nous avons étudié jusqu'à présent les troubles bipolaires dans leurs généralités, ainsi que les différents traitements susceptibles de faire diminuer les symptômes dépressifs, d'atténuer les phases maniaques et surtout de prévenir les modifications de l'humeur dans le temps, de prévenir les rechutes.

Aucun de ces traitements ne peut permettre une prise en charge globale de ces patients, chaque molécule étant spécifique d'un aspect de la maladie, celle-ci étant trop hétérogène quant à ces manifestations.

Ce qui ressort principalement de ces observations est la difficulté à traiter sur le long terme la dépression du sujet bipolaire.

En ce qui concerne la phase maniaque, le lithium, les antipsychotiques atypiques ou de type neuroleptiques, d'autres sédatifs ont pu venir à bout de cette symptomatologie, et ce plus ou moins rapidement selon l'efficacité de leur pouvoir anti-maniaque spécifique.

Pour la dépression, nous savons que les antidépresseurs en monothérapie sont contre-indiqués de part le risque non négligeable de virage maniaque qu'ils pourraient induire, ainsi qu'une probable accélération des cycles délétère pour la vie du patient.

Le lithium possède une action antidépressive insuffisante, son effet est surtout anti-maniaque et utile dans la prévention de la récurrence de ces phases.

Les autres thymorégulateurs, quels qu'ils soient, n'ont pas démontré leur pouvoir antidépresseur, il s'agit la plupart du temps d'un effet sédatif.

Les antidépresseurs peuvent être associés à des thymorégulateurs pour atténuer leurs effets secondaires connus chez les bipolaires en monothérapie, et c'est certainement jusqu'alors la meilleure technique de prévention et de prise en charge des accès dépressifs que le praticien avait à sa disposition.

La prise en charge thérapeutique de la dépression du sujet bipolaire est primordiale, c'est en effet la symptomatologie la plus invalidante de celui-ci.

L'individu souffre 15 fois plus en terme de temps de la dépression que de la manie, or c'est durant ces phases dépressives que les sujets perdent leur

emploi, réduisent leur cercle amical et l'étendu de leur vie sociale, s'adonnent à des addictions de différentes sortes qui sont non seulement délétères par elles-mêmes mais également par les conséquences qui en découlent, que ce soit sur le cours de leur pathologie, que sur leur vie sociale.

Enfin, il se trouve que c'est durant ces périodes de dépression que 20% des sujets bipolaires se suicident.

C'est pour ces raisons que la recherche continue et porte une attention toute particulière aux traitements qui pourraient agir efficacement sur la dépression bipolaire et prévenir ses rechutes, tout en améliorant la compliance à la prise en charge thérapeutique, en limitant les effets secondaires invalidants, les suivis trop contraignants ; rendant plus acceptable un traitement qui devra être pris à vie.

Dans le chapitre suivant nous allons étudier la lamotrigine, la définir et tenter de faire une revue de la littérature concernant cette molécule, celle-ci apportant quelques espoirs dans le traitement à cours et long terme de la dépression bipolaire.

A la suite des travaux de « Calabrese et al » et de discussions au plan international (first, second, fourth Conference on Bipolar Disorder-Pittsburg-Dr Kupfer-1997, 1999, 2003) le Dr Lombertie ER, a proposé comme alternative thérapeutique pour les patients bipolaires résistants aux thymorégulateurs classiques ayant l'AMM en France, l'utilisation de la lamotrigine. L'indication princeps en était les états dépressifs résistants au cours des états bipolaires.

Nous avons alors étudié l'utilisation de la lamotrigine dans le cadre de la pathologie bipolaire, au sein du centre hospitalier spécialisé de Limoges : le CHS Esquirol, secteur 87G03.

Le but de cette recherche était de comparer l'efficacité de la lamotrigine aux autres thérapeutiques employées, et de surveiller sa tolérance.

A. La lamotrigine

1. définition

Formule chimique : 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine

Classe chimique : Anticonvulsivant

F. Autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en tant qu'anticonvulsivant : 27 décembre 1994

G. Autorisation de mise sur le marché en France en 1996.

H. Accord de la FDA pour le traitement des troubles bipolaires : 2003

Mécanisme d'action : inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants, ainsi il stabilise la membrane neuronale et inhibe la libération de glutamate, qui est un neurotransmetteur excitateur.

Pharmacocinétique :

L'absorption est rapide et complète au niveau gastro-intestinal ;
Le pic plasmatique est atteint au bout de 1 heure et 30 minutes.

La distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est de 55%

Métabolisme hépatique, grâce à la glucuronyl-tranférase. Les dérivés glucuro-conjugués (2-N-glucuronide) sont éliminés à raison de 2% dans les fécès .

Demi-vie de 25 à 30 h.

Elimination à 70% rénale.

L'allongement de la demi-vie chez l'insuffisant rénal, n'augmenterait pas de façon significative les concentrations plasmatiques.

Les concentrations plasmatiques actives seraient comprises entre 1 et 4 mg/l.

Indications :Adulte et enfant de plus de 12 ans :

Soit en monothérapie, soit en association avec un autre anti-épileptique.

➤ Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, syndrome de Lennox-Gastaut.

➤ Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou non généralisation secondaire.

Enfant de 2 à 12 ans :

En association avec un autre antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace.

➤ Mêmes indications.

Contre-indications :Absolues :

- Antécédents d'hypersensibilité à la lamotrigine ou à l'un des composants de la spécialité.
- Enfant de moins de 2 ans.
- Allaitement.

Relatives :

- Insuffisance hépatique sévère.

Effets indésirables :Eruption cutanée :

Eruption maculo-papuleuse souvent bénigne mais pouvant évoluer vers des formes plus graves telles que :

- Syndrome de Lyell : nécrolyse épidermique toxique.
- Syndrome de Stevens-Johnson, les atteintes cutanées disparaissent en règle générale à l'arrêt du traitement, certaines formes séquellaires ont été décrites.

Ces manifestations surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement et sont favorisées par :

- Des posologies initiales trop élevées.
- Une augmentation trop rapide des doses.
- L'association de la lamotrigine au valproate de sodium.

Hypersensibilité généralisée :

Impose l'arrêt immédiat du traitement.

Eruption cutanée, ou atteinte hépatique, altération de la fonction rénale, atteinte hématologique, adénopathies, œdème de la face, conjonctivite,..

Ces manifestations peuvent se compliquer de coagulation intra-vasculaire disséminée, et de défaillance multi-viscérale.

Troubles hématologiques :

- Leucopénies, neutropénies, thrombopénies, anémies, agranulocytoses.

Troubles hépatiques :

Insuffisance hépatique pouvant survenir dans un contexte d'hypersensibilité généralisée, avec ou sans signes cliniques.

Troubles neurologiques :

- Céphalées
- Sensations vertigineuses
- Diplopie
- Flou visuel
- Tremblements
- Somnolence
- Insomnie
- Agitation
- Agressivité
- Hallucinations
- Syndrome cérébelleux
- Syndrome extra-pyramidaux
- Ataxie
- Nystagmus
- Mouvements choréo-athétosique.

Troubles digestifs

- Nausées, vomissements, diarrhées.

Précautions d'emploi :

Du fait de la nécessité d'augmentation progressive des posologies, la dose efficace ne sera pas atteinte avant 5 semaines.

Le risque d'éruption cutanée grave est de 1 pour 1000, et survient dans les 8 premières semaines de traitement. Ce risque est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, l'incidence des hospitalisations pour ce motif étant de 1

pour 300, à 1 pour 100. Dans ce cas, il est primordial d'interrompre immédiatement le traitement.

L'association au valproate de sodium doit être évitée, elle sera réservée aux situations qui l'imposent, lorsque le bénéfice dépasse le risque.

Les réactions d'hypersensibilités (fièvre, adénopathies, conjonctivites), peuvent être annonciatrices d'une éruption cutanée sévère.

Modalités d'arrêt du traitement :

Diminution progressive des posologies sur une période de 2 semaines, pour éviter la recrudescence des crises d'épilepsies, sauf en cas d'éruption cutanée, ou de réaction d'hypersensibilité.

Interactions :

Déconseillées :

-Acide valproïque : risque majoré d'éruption cutanée grave, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine. Si l'association est nécessaire, un surveillance clinique étroite est recommandée.

Nécessitant des précautions d'emploi :

-Carbamazépine : risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie).

Autres :

-Anti-épileptiques inducteurs enzymatiques (phénytoïne, primidone, phénobarbital, carbamazépine), ils augmentent le métabolisme de la lamotrigine.

Surdosage :

Lors d'une ingestion de 10 à 20 fois la dose thérapeutique, on retrouve les signes suivants : nausées, vomissements, nystagmus, troubles de la conscience et coma.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, il faut alors surveiller le patient, éventuel lavage gastrique si besoin, puis traitement symptomatique.

Posologie et mode d'administration :

Les comprimés sont dispersibles et existent aux dosages suivants :
2mg, 5mg, 25mg, 100mg, 200mg.

Comprimé à dissoudre dans de l'eau, à mâcher ou à avaler avec un peu d'eau.

Nous ne traiterons ici, que les posologies de l'adulte.

Il existe trois schémas principaux :

➤ En association avec phénitoïne, phénobarbital, carbamazépine, ou primidone :

50mg/j en une prise , les deux premières semaines.

100mg/j en deux prises les semaines 3 et 4.

200 à 500mg/j en deux prises en augmentant par paliers de 50 à 100mg toutes les deux semaines.

➤ En association au valproate de sodium, ou en association avec d'autres anti-épileptiques.

25mg en une prise, un jour sur deux, les deux premières semaines.

25mg/j les semaines 3 et 4.

100 à 200mg/j en une à deux prise en augmentant par paliers de 25mg toutes les deux semaines.

➤ En monothérapie :

25mg/j en une prise les deux premières semaines.

50mg/j en une prise les semaines 3 et 4.

100 à 200mg/j en une à deux prises, en augmentant par paliers de 25mg à 50mg toutes les deux semaines.

B. Revue de la littérature

Les premières recherches visant à démontrer l'efficacité de la lamotrigine dans les troubles bipolaires ont débutées en 1994, suite à un congrès regroupant des chercheurs et psychiatres européens et américains, au cours duquel l'hypothèse d'une action bénéfique de la lamotrigine sur les cycles thymiques fut émise (*Bowden CL et al-2002*).

Depuis, les études se multiplient pour tenter de caractériser cette molécule qui promet de meilleurs résultats dans la prise en charge de la maladie bipolaire si difficile à contenir jusqu'à présent.

La lamotrigine semble présenter un nouvel espoir de traitement, plus adapté à la symptomatologie de la maladie, moins contraignant pour le patient condamné à se soigner à vie, ciblant principalement le versant dépressif de la pathologie et ses récurrences, versant tellement invalidant dans le développement psychosocial du sujet.

Nous allons donc tenter, au travers de ces différentes études, de comprendre quels sont les véritables indications de ce médicament, ainsi que les modalités de prescription dans le cadre d'une pathologie bipolaire.

1. Lamotrigine comme traitement de la phase aigue.

a) Phase maniaque.

Peu d'études ont étudié l'effet de la lamotrigine sur la manie, en ce qui concerne sa prise en charge en phase aigue. Nous avons en effet recensé deux études non publiées et une publiée en 2000.

Dans les deux premières, les patients inclus sont des sujets bipolaires de type I, présentant régulièrement des accès maniaques ou mixtes.

La première étude GW 609, est une étude randomisée regroupant 215 individus repartis de la manière suivante : 84 sont traité par lamotrigine, la posologie est augmentée progressivement par paliers jusqu'à obtenir 50 mg/j, 36 patients reçoivent du lithium dont le taux plasmatique est compris entre 0.8 et 1.3 mEq/L, et enfin les 95 derniers reçoivent un placebo. Par la suite, pendant 3 semaines, on suit le score MRS (Manic Rating Scale) en 11 items pour évaluer l'efficacité anti maniaques de chaque molécule.

Pour ce travail, on n'a pas trouvé de différences significatives entre le lithium, la lamotrigine et le placebo.

La deuxième étude GW 610, est elle aussi randomisée et comprends 228 sujets. 74 patients sont traités par lamotrigine à la dose de 200mg/j après augmentation progressive de la posologie, 77 par lithium et enfin 77 reçoivent un placebo. Les individus sont étudiés pendant 6 semaines.

Au cours de celle-ci, on trouve une amélioration significative du MRS-11 chez les patients prenant du lithium ($p=0,05$) en comparaison à ceux ayant pris le placebo, mais rien de significatif en ce qui concerne la lamotrigine.

Tout ce que l'on peut retenir au sujet de ces deux études, c'est que lors du déroulement de celles-ci, aucun effet néfaste type switch maniaque n'a été induit par la lamotrigine. Celui-ci n'a pas déstabilisé l'humeur mais son action sur la manie reste à prouver (*Goldsmith DR et al- 2003*).

La troisième étude, est une étude randomisée en double aveugle. 30 patients bipolaires, hommes et femmes, dont l'âge est compris entre 20 et 59 ans, sont suivis pendant 4 semaines.

Ces sujets sont inclus au cours d'une hospitalisation pour accès maniaque et présentent donc des symptômes correspondant aux critères de manie du DSM IV.

Toutes les semaines, ils sont soumis à des questionnaires, dont le MRS-11, le BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale),.. et la réponse au traitement est défini par une réduction supérieure à 50% du MRS.

Deux groupes sont alors également définis, le premier reçoit 800mg/j de lithium et le deuxième, une dose progressivement croissante de lamotrigine jusqu'à arriver à la dose de 100mg/J.

Aucune autre chimiothérapie n'est administrée.

Au bout de 4 semaines, on ne peut pas noter de différence significative entre le groupe lithium et le groupe lamotrigine, en effet les scores moyens de MRS ou BPRS sont quasi identiques et ont vu la même décroissance. La réponse au traitement est positive chez 8/15 patients du groupe lamotrigine et 9/15 patients du groupe lithium.

Ces résultats suggèrent que les deux molécules ont une efficacité comparable sur l'accès maniaque, ce qui voudrait implicitement dire que la lamotrigine possède une activité anti-maniaque efficace.

Or les résultats de cette étude sont critiquables à différents niveaux :

- L'échantillon est trop réduit pour être significatif, en effet 15 individus par groupe ne suffisent pas pour révéler une réelle différence d'efficacité intergroupe.
- La dose de lithium employée est relativement basse (800mg/j), le taux plasmatique était de 0,743mmol/L ce qui est inférieur à 0,8 mmol/L, taux minimum efficace habituellement recommandé.
- L'absence du groupe placebo, ne permet pas de faire la part des choses entre l'effet thérapeutique et l'effet placebo.

Les auteurs concluent sur l'efficacité similaire de la lamotrigine et du lithium dans les phases maniaques aiguës du patient bipolaire lors d'une hospitalisation.

Ceux-ci notent également que la lamotrigine n'a pas induit de switch maniaque chez les sujets observés durant la phase d'étude.

L'action bénéfique de la lamotrigine sur les phases maniaques bipolaires reste à démontrer, les résultats énoncés précédemment ne sont pas suffisants pour conclure positivement sur le pouvoir anti-maniaque de la lamotrigine.

références	Durée de l'étude	Type de patients	traitement	Nombre de patients	résultats
GW 609	3 semaines	Bipolaires I faisant fréquemment des phases maniaques	LMT :50mg/j	84	Pas de résultat significatif
			Li	36	
			Placebo	95	
GW 610	6 semaines	idem	LMT : 200mg/j	74	Li supérieur au placebo
			Li	77	
			Placebo	77	
Ichim L et al-2000	4 semaines	Bipolaires I en phase maniaque	LMT :100mg/j	15	Li=LMT
			Li:800mg/j	15	

Tableau II: récapitulatif des études en phase maniaque.

b) phase dépressive

D'autres travaux ont été réalisés sur la phase aiguë dépressive.

La première de ces études, est menée en 1998 (*Calabrese JR et al-1999*) : GW 602 . Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, regroupant 195 hommes et femmes majeurs, ayant été diagnostiqués bipolaires de type I selon les critères du DSM IV, et souffrant d'accès dépressif depuis plus de 2 semaines et depuis moins d'un an.

Un score supérieur à 18 au test HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) est requis pour être inclus.

Les sujets sont suivis pendant 7 semaines, durant lesquelles, ils sont soumis à différents tests dont le HAM-D, le CGI-S (Clinical Global Impressions Scale for Severity) et le MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) toutes les semaines.

Trois groupes de patients sont définis : le groupe placebo, le groupe recevant 50mg/j de lamotrigine, et celui en recevant 200mg/j.

Les doses de lamotrigine sont augmentées progressivement par paliers hebdomadaires jusqu'à la dose journalière souhaitée.

Concernant les résultats obtenus aux différents tests, cette étude retrouve une supériorité significative en terme d'efficacité de traitement, dans le groupe lamotrigine 200mg/j. En effet plus de 50% des patients de ce groupe ont obtenu une réduction pertinente des scores MADRS, CGI-S et HAM-D, signifiant une réponse positive, et donc un traitement efficace.

Le groupe lamotrigine 50mg/j, a des résultats significativement supérieurs au placebo, seulement en ce qui concerne le réduction du score MADRS.

Les auteurs concluent à la bonne efficacité anti-dépressive de la lamotrigine et ce dès la troisième semaine de traitement. La molécule est plus efficace à la dose de 200mg/j pour ce qui est du traitement de la phase aiguë de la dépression bipolaire.

Une étude plus récente réalisée en 1999 (*Frye MA et al-2000*) compare l'efficacité de la lamotrigine et de la gabapentine en monothérapie contre placebo, sur les troubles dépressifs résistants aux traitements usuels.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, regroupant 31 patients souffrant de troubles unipolaires dépressifs ou de troubles bipolaires dépressifs résistants. Dans cet échantillon, il y a 18 femmes et 13 hommes comprenant 11 bipolaires I, 14 bipolaires II et 6 unipolaires. Parmi les bipolaires, 23 sont des patients souffrant de cycles rapides et seulement 2 n'en sont pas.

Les patients sont hospitalisés en Californie où ils sont soumis à différents tests (CGI-S, HAM-D, ...) et suivis sur le plan biologique (ponctions lombaires) et sur le plan de l'imagerie médicale (scanners). Cette étude est menée sous l'égide de la NIMH (National Institute of Mental Health).

Les posologies médicamenteuses sont augmentées progressivement jusqu'à obtenir une dose efficace, le maximum pour la lamotrigine est estimé à 500mg/j et à 4800mg/J pour la gabapentine.

L'étude est menée pendant 6 semaines, et ce, trois fois, une série pour chaque traitement sur le même échantillon de patients.

Les résultats sont les suivants :

➤ les doses maximum de chaque médicament n'ont pas été nécessaires, ils se sont montrés efficaces pour des doses moindres : 274 +/- 128mg/J pour la lamotrigine, et 3 987 +/- 856mg/j pour la gabapentine.

➤ les taux de réponses aux différents tests et notamment au CGI-S sont meilleurs pour les patients du groupe lamotrigine, en effet en 6 semaines, 52% des patients traités par lamotrigine ont nettement amélioré leur CGI-S score contre 26% des patients traités par gabapentine et 23% de ceux recevant un placebo.

En conclusion, la lamotrigine possède un effet antidépresseur significatif, accessible aux patients dépressifs bipolaires ou unipolaires souffrant de résistance aux traitements habituels.

Une troisième, encore plus récente (*Normann et al-2002*) est réalisée afin de prouver les propriétés antidépressive de la lamotrigine sur une population dépressive unipolaire.

40 patients hommes et femmes, âgés de 18 à 65 ans, présentant les critères d'accès aigue dépressif selon la classification du DSM IV, sont inclus lors de leur hospitalisation.

L'étude dure 9 semaines, durant lesquelles les sujets sont soumis à des test tels que le CGI-S, et la HAM-D, visant à déterminer l'efficacité clinique des molécules testées dans le temps.

Ainsi, deux groupes vont être comparés :

- un groupe de sujet recevant progressivement, par augmentations de paliers successifs, de la lamotrigine jusqu'à 200mg/j.
- un deuxième groupe placebo.

Les deux groupes reçoivent quotidiennement aux mêmes posologies, de la paroxétine qui est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; ainsi la part d'action antidépressive de la paroxétine est comparée à l'action combinée de la lamotrigine.

Les résultats sont les suivant :

- en terme de score HAM-D, il n'existe pas de différence significative entre le groupe lamotrigine + paroxétine, et le groupe paroxétine seul au bout des 9 semaines.
- par contre, après la première et ce jusqu'à la cinquième semaine, le groupe lamotrigine + paroxétine présente de meilleurs résultats sur l'humeur dépressive, le désintérêt, le travail...ce qui veut dire que la lamotrigine accélère l'action de la paroxétine, ne serait-ce qu'en début de traitement.
- de plus, le groupe prenant de la lamotrigine, a eu des besoins moindres de benzodiazépines, en comparaison aux individus ne prenant que de la paroxétine. L'action de l'antidépresseur étant potentialisée par la lamotrigine, la résultante positive est plus rapide et plus efficace.
- aucun patient, durant les 9 semaines, n'a vécu de switch maniaque.

Ces trois études ont démontré les propriétés antidépressives de la lamotrigine que ce soit sur des patients unipolaires, ou sur des individus bipolaires. La molécule est même présentée dans la deuxième étude comme étant d'une très bonne efficacité sur des patients présentant une symptomatologie résistante aux traitements usuels. Ainsi le pouvoir antidépresseur de la lamotrigine agirait là où d'autres thérapeutiques ont échoué, en plus d'agir sur des dépressions dites classiques.

L'inconvénient à utiliser ce médicament en phase aigue, est le contrôle progressif indispensable de la posologie, pour éviter les troubles dermatologiques et hépatiques.

Or en association avec un antidépresseur type ISRS (paroxétine par exemple), les résultats positifs surviennent dès la première semaine.

Il est donc envisageable de l'instaurer dès le début du traitement des accès aigus dépressifs, de manière à améliorer et compléter l'action de l'antidépresseur, tout en stabilisant l'humeur, limitant ainsi les risques de switch maniaque, ou d'accélération des cycles, qui aggraveraient la maladie.

Références	Durée d'étude	Type de patients	Traitements	Nombre de patients	Résultats
GW 602 Calabrese et al-1999	7 semaines	Bipolaires I en accès aigue dépressif	<u>LMT</u> :	66	LMT action antidépresseur (200 supérieur à 50, supérieur à placebo)
			50mg/J	66	
			<u>LMT</u> :	63	
			<u>Placebo</u>		
Frye et al-2000	6 semaines	Bipolaires II	<u>LMT</u> :	31	52% +
			500mg/j	31	26% +
		Bipolaires II unipolaires	<u>GBP</u> :	31	23% +
			4800mg/j		
		<u>Placebo</u>			
Normann et al-2002	9 semaines	Unipolaires dépressifs	<u>LMT</u>	20	Résultats + plus rapide avec LMT
			<u>200mg/j + paroxétine</u>	20	
			<u>paroxétine</u>		

Tableau III: Récapitulatif des études réalisées sur le pouvoir antidépresseur de la Lamotrigine en phase aigue.

2.Lamotrigine comme traitement au long cours de la pathologie bipolaire.

Nous avons abordé jusqu'ici les effets à court terme de la lamotrigine, or d'autres chercheurs ont travaillé à démontrer le pouvoir stabilisateur de l'humeur que peut avoir la lamotrigine à long terme, et par là même, le rôle préventif de la molécule sur les accès thymiques.

Jusqu'à présent les thymorégulateurs, que sont le Lithium et le carbamazépine par exemple, ont montré des effets régulateurs de ces phases thymiques, mais surtout une action anti-maniaque, nécessaire mais non suffisante dans la prise en charge de cette pathologie, au cours de laquelle les patients souffrent la majorité du temps de dépression chronique, les invalidant dans leur vie de tous les jours, tant sur le plan personnel que professionnel.

La lamotrigine offre un espoir de traitement, à court et long terme, de cette dépression bipolaire.

a) Prévention des récurrences dépressives chez les patients bipolaires.

- La première étude visant à tester le pouvoir prophylactique de la lamotrigine, est menée en 2000, il s'agit de l'étude GW 614 (*Calabrese JR et al-2000*).

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle incluant des patients souffrant de cycles rapides chez qui les thymorégulateurs usuels se révélés inefficaces.

324 patients, hommes et femmes, de plus de 18 ans et présentant les critères de diagnostic de bipolaires de type I et II avec cycles rapides, sont

inclus pour une étude de 6 mois. Le travail se subdivise en deux parties. D'abord la phase de stabilisation durant laquelle le traitement par lamotrigine est progressivement augmenté jusqu'à arriver à 100mg/j à la cinquième semaine. La posologie peut être augmentée jusqu'à 300mg/j si nécessaire. Durant cette étape les sujets sont suivis tant biologiquement que cliniquement à l'aide de test comme le CGI-S et le HAM-D, ainsi que le MRS. Ces tests servent de critères de randomisation, et seuls les sujets présentant au terme de la première étape, un score inférieur à 14 au HAM-D et inférieur à 12 au MRS, et ce, pendant plus de 2 semaines, pourront accéder à la deuxième étape.

La seconde phase est la phase de maintenance, elle survient après 6 semaines de traitements, et ne comprend plus que 182 patients dont 89 sont assignés pour le placebo et 93 pour la lamotrigine.

Seulement 60 patients termineront la phase de maintenance, ce qui veut dire qu'ils sont restés stables sur le plan de l'humeur pendant 6 mois.

41% de ces individus prenaient de la lamotrigine et 26% le placebo.

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe lamotrigine et le groupe placebo restés stable pendant 6 mois pour les bipolaires de type I, or pour les bipolaires de type II, le groupe lamotrigine est représenté à 46% contre 18% pour le placebo. Ainsi cette molécule serait particulièrement efficace sur les patients de type II.

Enfin, on a également pu étudier la durée séparant les épisodes thymiques et les comparer d'un groupe à l'autre. Les rechutes surviennent en moyenne 6 semaines plus tard dans le groupe lamotrigine, par rapport au groupe placebo.

Pour conclure, cette étude prouve :

- L'efficacité de la lamotrigine sur les cycles rapides.
- Son efficacité sur les troubles bipolaires II.
- Son pouvoir prophylactique sur les accès thymiques.
- Son rôle thymorégulateur à long terme.

- Une autre étude est réalisée en 2003, GW 606 (*Bowden CL et al- 2003*), son but est de comparer l'efficacité de la lamotrigine et du lithium dans le traitement

prophylactique de sujets bipolaires I ayant récemment vécu une phase maniaque ou hypomaniaque.

Les patients sont sélectionnés selon les critères du DSM IV, ils doivent avoir plus de 18 ans, et fait l'objet d'un diagnostic de bipolarité de type I. Ils doivent avoir des symptômes maniaques ou hypomaniaques, ou en avoir eu dans les 2 mois précédant l'inclusion. Sont rejetés ceux ayant vécu plus de 6 épisodes maniaques ou hypomaniaques dans la dernière année.

A leur admission, des tests leurs sont soumis : MRS (Mania rating Scale), HAM-D, CGI-S et GAS (Global Assesment Scale).

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Durant les deux premières semaines, les patients sélectionnés sont testés cliniquement et biologiquement. Puis la première phase commence et dure 8 à 16 semaines, durant lesquelles le traitement par lamotrigine va être progressivement administré, et les autres thérapeutiques interrompues.

349 patients sont retenus pour participer à la première partie. Pour les individus ne prenant pas préalablement de valproate ou de carbamazépine, la lamotrigine est donnée sur 6 semaines jusqu'à la dose de 200mg/j. Pour les autres, la lamotrigine est donnée à des doses initiales moindres et est augmentée moins rapidement, parallèlement à la décroissance posologique des autres thérapeutiques.

Les sujets sont testés toutes les semaines, et après 16 semaines, ceux dont le score CGI-S est inférieur à 3 et ce pendant au moins 4 semaines, sont inclus en phase 2 randomisée.

Au cours de la phase randomisée, les doses de lamotrigine varient de 100 à 400mg/j selon les besoins. Les individus sont évalués toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois jusqu'à la fin, soit 18 mois.

175 patients accèdent à la deuxième partie de l'étude, et ils sont répartis de la manière suivante : 59 lamotrigine, 46 lithium et 70 placebo.

Durant ces 18 mois, plusieurs observations sont faites :

lithium et lamotrigine sont tous deux nettement supérieur au placebo, en terme de prévention des épisodes thymiques, ils améliorent le temps de survie de manière significative, et à peu près équivalente.

Par contre si on distingue les épisodes, Le lithium est plus efficace pour prévenir les récives maniaques, car les patients de ce groupe ont surtout récidivé sur le mode dépressif ; quant à la lamotrigine, elle semble mieux réguler les phases dépressives, les sujets ayant plus récidivé sur le mode maniaque. En effet, 28 interventions pour épisode thymique ont été nécessaire dans le groupe lamotrigine : 71% pour manie, et 29% pour

dépression, alors que dans le groupe lithium, 18 interventions ont eu lieu : 56% pour dépression et 44% pour manie.

Il est important de noter que seulement trois patients ont quitté la deuxième partie de l'étude pour effets indésirables de la lamotrigine contre 11 pour le Lithium. Il n'est pas survenu de rash sévère pendant ces 18 mois.

Pour conclure, nous pouvons retenir :

- La lamotrigine et le lithium sont d'efficacité équivalente dans la prévention des rechutes thymiques des troubles bipolaires de type I.
- Le lithium prévient plus aisément les accès maniaques.
- La lamotrigine possède un pouvoir de prévention des accès dépressifs.

- Une troisième étude GW 605, est menée en 2003 (*Calabrese JR et al-2003*), et à pour but de comparer les traitements lithium et lamotrigine, comme traitement prophylactique de patients bipolaires I ayant vécu récemment une phases dépressive.

966 patients, hommes et femmes de plus de 18 ans, sont inclus dans la première partie de l'étude. Ces individus présentent les critères de type DSM IV de bipolarité de type I, et ont présenté un épisode dépressif dans les deux mois précédant leur inclusion.

Une première étape de deux semaines, appelée « screening phase » est nécessaire pour réaliser un bilan des sujets, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. Ils sont alors soumis à différents tests dans le but d'évaluer leur état psychologique à l'origine, HAM-D, MRS, CGI-S, GAS.

L'étape suivante dure 8 à 16 semaines et consiste à administrer la lamotrigine à chaque patients progressivement, par paliers successifs, jusqu'à la dose de 200mg/j. les personnes traitées antérieurement par valproate ou carbamazépine, voient une diminution progressive de leurs thérapeutiques première, parallèlement à une croissance progressive et plus douce de la lamotrigine. Les sujets sont soumis aux mêmes tests que durant la première étape, et ce toutes les semaines.

Les patients présentant à la fin de ces 16 semaines, un état psychiatrique stable avec un score CGI-S de 3 ou moins, et ce pendant minimum 1 mois, sont inclus en phase de randomisation, et accèdent à la phase suivante.

La dernière étape est une phase randomisée, au cours de laquelle les individus sont divisés en 5 groupes. Il existe 3 groupes lamotrigine, 47 patients reçoivent 400mg/j, 124 en reçoivent 200mg/j, et 50 reçoivent 50mg/j. 121 sujets reçoivent du lithium, de façon à ce que leur taux plasmatique soit compris entre 0.8 et 1.1 mEq/L, et enfin 121 sujets reçoivent le placebo.

Les patients sont évalués toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois jusqu'à la fin de l'étude, soit 18 mois.

Des traitements supplémentaires sont administrés en cas de besoin, et le temps passé avant la mise en place de traitements adjuvants est mesuré.

463 patients ont eu accès à la phase de randomisation. 4% de rash sont survenus et ont nécessité l'exclusion de l'étude pour ces sujets, aucun rash sévère n'a été observé.

Le temps d'intervention pour des thérapies adjuvantes nécessaires en cas d'accès thymiques, est de 93 jours en moyenne pour le groupe placebo, 170 jours pour le groupe lithium, et 200 jours pour le groupe lamotrigine.

La proportion de patients n'ayant nécessité aucune intervention thérapeutique pour dépression sur un an, est de 45% pour le placebo, 46% pour le lithium et 57% pour la lamotrigine.

La proportion de sujets n'ayant pas nécessité de traitement adjuvant pour état maniaque durant un an, est 72% pour le placebo, 77% pour la lamotrigine et 86% pour le lithium.

Ainsi, cette étude nous permet de conclure :

- La lamotrigine et le lithium limitent les accès thymiques sur le long terme, et donc tous deux ont un bon pouvoir prophylactique.
- Le lithium est plus efficace pour prévenir les accès maniaques.
- La lamotrigine est de son côté plus efficace pour prévenir les accès dépressifs.

La conclusion générale de ces trois études :

- La lamotrigine est efficace pour traiter les patients bipolaires souffrant de cycles rapides, tant pour traiter les épisodes que pour les prévenir.
- Le lithium et la lamotrigine sont aussi efficaces l'un que l'autre pour prévenir les accès thymiques.
- Le lithium prévient plus spécifiquement les accès maniaques.
- La lamotrigine prévient plus spécifiquement les accès dépressifs.

Références	Durée de l'étude	Type de patients	traitements	Nombre de patients	résultats
GW 614 Calabrese JR et al- 2000	6 mois	Cycles rapides bipolaires	<u>LMT</u> : 100 à 500mg/j <u>Placebo</u>	93 89	<u>LMT</u> supérieur au placebo
GW 606 Bowden CL et al- 2003	18 mois	Bipolaires I récemment maniaques	<u>LMT</u> : 100 à 400mg/j <u>Li</u> <u>Placebo</u>	59 46 70	<u>LMT</u> et <u>Li</u> supérieur au placebo <u>LMT</u> plus efficace pour dépression <u>Li</u> pour la manie
GW 605 Calabrese JR et al- 2003	18 mois	Bipolaires I Récemment dépressifs	<u>LMT</u> : 50 mg/j 200mg/j 400mg/j <u>Li</u> <u>Placebo</u>	50 124 47 121 121	<u>LMT</u> et <u>Li</u> sup au placebo <u>LMT</u> pour dépression <u>Li</u> pour manie

Tableau IV: récapitulatif des études réalisées pour tester la lamotrigine comme traitement prophylactique à long terme.

b) Association lamotrigine et valproate.

Des recherches ont été menées en ce qui concerne l'association, pourtant contre-indiquée, de lamotrigine et valproate (*Kusumakar, Yatham et al-1997*).

Ces deux anticonvulsivants, démontrent leur efficacité complémentaire dans la prophylaxie des troubles bipolaires et dans le traitement à long terme des formes résistantes aux traitements usuels. Le valproate est plus efficace sur les formes maniaques et la lamotrigine sur les phases dépressives, l'étude réalisée tente de prouver que leur co-administration, engendre un synergisme thérapeutique dans la prise en charge globale de ces patients.

Du fait que le valproate réduit la clearance de la lamotrigine, et donc accroît les concentrations plasmatiques circulantes de métabolites actifs, des précautions sont prises pour limiter les effets secondaires consécutifs à cette association médicamenteuse.

Les doses de lamotrigine sont réduites de moitié et administrées très progressivement.

Le travail est réalisé sur 22 patients, souffrant de dépression bipolaire (HAM-D score supérieur à 18) et déclarés résistants aux traitements habituels. Ceux-ci ont d'abord reçu le valproate, puis progressivement de la lamotrigine à dose croissante jusqu'à 100 à 150 mg/j.

72% des sujets étaient améliorés après 4 semaines de traitement, leur HAM-D score étant réduit de plus de 50%, et 64% étaient considérés en rémission après 6 semaines de traitement.

Il n'est pas survenu d'effets secondaires nécessitant l'arrêt d'un des deux traitements durant toute la phase d'essai.

L'association des deux molécules semble possible et bénéfique, d'autant que les deux traitements visent des cibles différentes, à savoir la manie pour le valproate et la dépression pour la lamotrigine. Leur association nécessite des précautions préalables, réduction de moitié des posologies et administration progressivement croissante, avec surveillance de l'apparition d'effets secondaires, imposant alors l'arrêt immédiat des traitements.

3. Effets secondaires de la lamotrigine.

Certaines études se sont attachées à déterminer quels étaient les principaux effets secondaires rencontrés avec l'utilisation de la lamotrigine et donc les risques de cette molécule.

Une recherche rétrospective regroupant plusieurs études (*Calabrese et al-2002*) a dénombré les cas d'éruption cutanées chez les sujets traités par lamotrigine ou placebo. 12 études ont été regroupées, entre 1996 et 2001, soit 1198 patients traités par lamotrigine et 1056 par placebo.

Les rash cutanés bénins ont été recensés au taux de 8,3% pour la lamotrigine et 6,4% pour le placebo, et pour les rash sévères de type syndrome de Lyell ou Steven-Johnson, 0% pour la lamotrigine et 0,1% pour le placebo.

En conclusion, le risque de rash sévère dû à la lamotrigine est existant mais rare, l'utilisation de la molécule doit être attentivement surveillée et contrôlée. Dans la balance des « bénéfiques/risques », le risque de survenue d'un rash sévère est nettement moins important que le risque associé au trouble de l'humeur insuffisamment traité, que le problème soit abordé en terme de qualité de vie psychosociale, qu'en terme de mortalité.

Toutes ces études nous ont démontré l'intérêt de l'utilisation de la lamotrigine dans le traitement des troubles de l'humeur. Son action est la plus marquée sur le versant dépressif de la maladie, phase que les patients subissent principalement et qui les handicape tant sur le plan professionnel que sur le plan relationnel. La dépression bipolaire est à haut risque suicidaire, et jusqu'ici les traitements thymorégulateurs étaient insuffisants pour une prise en charge globale de la maladie, ceux-ci sont en effet plus efficaces sur le traitement de l'accès aigu et la prévention des phases maniaques.

La lamotrigine correctement utilisée, offre un espoir de meilleure régulation des différents accès thymiques de la pathologie, en agissant sur les phases aiguës dépressives et maniaques proprement dites et sur leur prévention, sans accélérer la fréquence des cycles.

La bonne tolérance de la molécule facilite la compliance, nécessaire à une meilleure réussite concernant un traitement qui sera pris à vie étant donné le caractère chronique de la maladie.

C. Les Méthodes.

1. les patients.

Nous avons retenu un échantillon de patients diagnostiqués bipolaires et hospitalisés au cours de l'année 2003, qui ont été évalués lors de leur admission et durant l'année qui a suivi (MADRS, HAM-D, Questionnaire de *Angst*). Tous les patients avaient déjà été hospitalisés dans les mois ou années précédentes. L'hospitalisation qui a servi de départ à l'étude avait pour motif une dépression sévère résistante aux traitements antérieurs mis en place. Certains étaient déjà diagnostiqués bipolaires depuis de nombreuses années, d'autres ont vu leur diagnostic réactualisé en trouble bipolaire lors de leur hospitalisation.

Les individus sont âgés de 19 à 80 ans, et présentent des critères de diagnostic de pathologie bipolaire que nous avons préalablement définis comme : anamnèse de dépression antérieure, associée à au moins un épisode maniaque ou hypomaniaque survenu au cours de la vie du sujet, et dépisté par le questionnaire d'hypomanie de *Angst*.

Certains patients portaient déjà le diagnostic de bipolarité de type I ou de type II, correspondant aux critères de définition du DSM IV, d'autres, aux antécédents dépressifs ont été inclus suite à la positivité du questionnaire d'hypomanie de *Angst*. Ainsi des sujets n'ayant pas vécu de phase maniaque caractéristique au cours de leur vie, mais ayant un score de *Angst* supérieur à 10, ont été étiquetés bipolaires de type II et inclus dans l'étude.

Tous les patients sont issus du secteur 87G03 du CHS Esquirol.

L'âge moyen de la population retenue, est de **44,57 ans** et se répartit de la manière suivante :

- 21% ont entre 19 et 30 ans
- 53% ont entre 31 et 50 ans
- 26% ont entre 51 et 80 ans.

Les patients bipolaires de type I sont au nombre de 21 et représentent 30% des individus inclus, les bipolaires de type II sont 51, soit 70% de l'échantillon (cf figure 6).

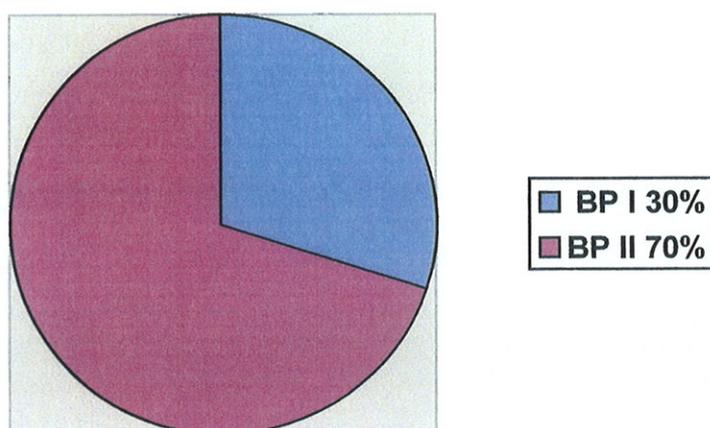
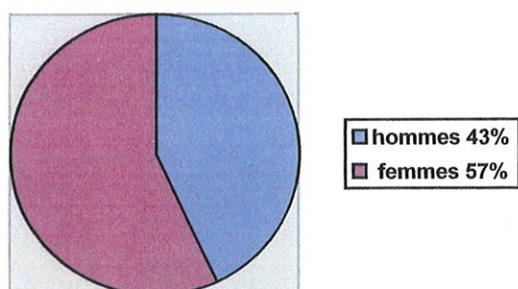


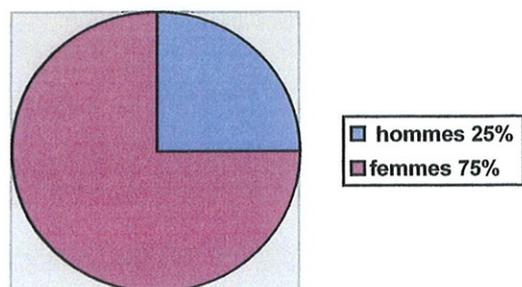
Figure 6: Proportion de chaque type de bipolarité au sein de la population de patients étudiée.

Dans le groupe des bipolaires I, les femmes sont de peu majoritaires, 57% contre 43% d'hommes. En revanche dans le groupe des bipolaires II, on relève une nette prédominance féminine, puisqu'elles représentent 75% de l'échantillon contre 25% d'hommes (cf figures 7 et 8).



BPI

Figure 7: Répartition hommes/femmes chez les BP I.



BPII

Figure 8 : Répartition hommes/femmes chez les bipolaires II.

Les individus sont recrutés lors d'une hospitalisation pour syndrome dépressif sévère, au sein du secteur 3.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- sujet majeur.
- épisodes dépressifs récurrents ou résistants.
- Test Hamilton signant une dépression.
- Test MADRS signant une dépression.
- Score du questionnaire d'hypomanie de Angst supérieur à 10.
 - Traitement médicamenteux à visée thymorégulatrice depuis au moins un an, sans interruption thérapeutique.
 - Traitement par valproate, olanzapine, lithium ou lamotrigine.

A l'intérieur de l'échantillon retenu, les résultats au test Hamilton s'échelonnaient de 15 à 25, les scores MADRS vont de 21 à 40, et les scores d'hypomanie de *Angst* vont de 14 à 19.

Les différents tests effectués sont les suivants :

Echelle Hamilton

Evaluation d'entrée

1. Humeur dépressive (tristesse, autodépréciation, sentiment d'impuissance)

0 : Absent.

1 : Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 : Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 : Etats affectifs exprimés non verbalement (voix, attitude, expression faciale).

4 : Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs verbalement ou non.

2. Sentiment de culpabilité

0 : Absent.

1 : S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 : Ruminant sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 : La maladie actuelle est une punition, idées délirantes et culpabilité.

4 : Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent, et/ou hallucinations visuelles menaçantes.

3. Suicide

0 : Absent.

1 : A l'impression que la vie ne mérite pas d'être vécue.

2 : Souhaite être mort, ou équivalent.

3 : Idées ou gestes de suicide.

4 : Tentatives de suicide.

4. Insomnie au début de la nuit

- 0 : Pas de difficulté à s'endormir.
- 1 : Difficultés occasionnelles à s'endormir.
- 2 : Chaque soir des difficultés à s'endormir.

5. Insomnie du milieu de nuit

- 0 : Pas de difficulté.
- 1 : Se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit.
- 2 : Se réveille pendant la nuit.

6. Insomnie du matin

- 0 : Pas de difficulté.
- 1 : Se réveille de très bonne heure le matin mais parvient à se rendormir.
- 2 : Incapable de se rendormir.

7. Travail et activité

- 0 : Pas de difficulté.
- 1 : Pensées et sentiment d'incapacité, fatigue se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 : Perte d'intérêt dans les activités professionnelles ou de détente.
- 3 : Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 : A arrêté son travail.

8. Ralentissement

- 0 : langage et pensées normaux.
- 1 : Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 : Ralentissement manifeste.
- 3 : Entretien difficile.
- 4 : Stupeur, entretien impossible.

9. Agitation

- 0 : Aucune.
- 1 : Crispations, secousses musculaires.
- 2 : Absence de repos, joue avec ses mains, avec ses cheveux.
- 3 : Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 : Se tord les mains, ronge ses ongles, se mord les lèvres.

10. Anxiété psychique

- 0 : Aucun trouble.
- 1 : Tension subjective et irritabilité (anxiété légère).
- 2 : S'inquiète pour des problèmes mineurs (anxiété modérée).
- 3 : Inquiétude apparente dans l'expression faciale et le langage (anxiété sévère).
- 4 : Peur exprimée sans que l'on pose de questions (anxiété invalidante).

11. Anxiété somatique

- 0 : Absente.
- 1 : Discrète (gastro-intestinaux, éructation, diarrhées...).
- 2 : Moyenne.
- 3 : Grave (cardio-vasculaires, palpitations, céphalées).
- 4 : Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle (hyperventilation, pollakiurie, transpiration).

12. Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 : Aucun.
- 1 : Perte d'appétit, mais mange sans y être poussé. Lourdeur abdominale.
- 2 : Difficultés à manger en l'absence d'indication par le personnel. Demande de laxatifs.

13. Symptômes somatiques généraux

- 0 : Aucun.
- 1 : Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Fatigabilité.
- 2 : Coter 2 si l'un des signes est très net.

14. Symptômes génitaux

- 0 : Absents.
- 1 : Légers.
- 2 : Graves.

15. Hypochondrie

- 0 : Absente.
- 1 : Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 : Préoccupations sur sa santé.
- 3 : Plaintes fréquentes, demande d'aide, conviction d'être malade physiquement.
- 4 : Idées délirantes hypochondriaques.

16. Perte de poids (d'après les dires du malade)

- 0 : Pas de perte.
- 1 : Perte de poids probable.
- 2 : Perte de poids certaine

17. Prise de conscience

- 0 : Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 : Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, le climat, le surmenage,...
- 2 : Nie qu'il est malade.

MADRS

1. Tristesse apparente.

0 : Pas de tristesse.

2 : Semble découragé mais peut se déridier sans difficultés ;

4 : Parait triste et malheureux la plupart du temps.

6 : Semble malheureux tout le temps, extrêmement découragé .

2. Tristesse exprimée.

0 : Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

2 : Triste ou cafardeux mais se déride sans difficulté.

4 : Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

6 : Tristesse, désespoir ou découragement permanent ou sans fluctuation.

3. Tension intérieure

0 : Calme, tension passagère.

2 : Sentiment occasionnel d'irritabilité et de malaise mal défini.

4 : Sentiment continu de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

6 : Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4. Réduction de sommeil

0 : Dort comme d'habitude.

2 : Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit, léger ou agité.

4 : Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

6 : Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5. Réduction de l'appétit.

0 : Appétit normal ou augmenté.

2 : Appétit légèrement réduit.

4 : Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

6 : Ne mange que si on le persuade.

6. Difficultés de concentration.

0 : Pas de difficulté.

2 : Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

- 4 : Difficulté à se concentrer et à maintenir son attention.
 6 : Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

7. Lassitude.

- 0 : Guère de difficulté à se mettre en route, pas de lenteur.
 2 : Difficultés à commencer des activités.
 4 : Difficultés à effectuer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
 6 : Grande lassitude, incapable de faire quoi que se soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir.

- 0 : Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
 2 : Capacité réduite à prendre du plaisir à ses intérêts habituels.
 4 : Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.
 6 : Sentiment d'être paralysé émotionnellement. Incapacité à ressentir.

9. Pensées pessimistes

- 0 : Aucune.
 2 : Idées intermittentes d'échec, d'autodépréciation, d'auto-accusation.
 4 : Idées de culpabilités précises mais rationnelles.
 6 : Idées délirantes de ruine, de remords ou de péché inexpiable.

10. Idées de suicide

- 0 : Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
 2 : Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
 4 : Il vaudrait mieux être mort. Pas de projet ou intention précis.
 6 : Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs.

Coter 1, 3, 5 pts pour les états intermédiaires

Questionnaire d'hypomanie de *Angst*.

Test positif si score supérieur à 10

1. Moins d'heures de sommeil.
2. Davantage d'énergie et de résistance physique.
3. Davantage de confiance en soi.
4. Davantage de plaisir à faire plus de travail.
5. Davantage d'activités sociales.
6. Dépenses d'argent excessives.
7. Comportement déraisonnable dans les affaires.
8. Surcroît d'activité (y compris dans le travail).
9. Davantage de projets et d'idées créatives.
10. Moins de timidité, moins d'inhibition.
11. Plus bavard que d'habitude.
12. Plus d'impatience et d'irritabilité que d'habitude.
13. Attention facilement distraite.
14. Augmentation des pulsions sexuelles.
15. Augmentation de la consommation de café et de cigarettes.
16. Augmentation de la consommation d'alcool.
17. Exagération optimiste voire euphorique.
18. Augmentation du rire (farces, plaisanteries, calembours).
19. Rapidité de la pensée (idées soudaine, calembours..).

2. Procédure.

72 patients ont donc été inclus lors d'une hospitalisation pour accès dépressif, dans un contexte de trouble bipolaire de type I ou de type II traité par thymorégulateur durant au moins un an.

L'étude rétrospective de ces individus consistait en une analyse de leur dossier médical de suivi, en prêtant une attention particulière à leur évolution clinique, au nombre et aux types de rechutes ou récurrences, aux éventuels effets secondaires des traitements suivis, aux durées d'hospitalisation.

Les effets de chaque traitement sont étudiés depuis leur date d'instauration et durant une période d'un an, puis comparés à l'état clinique des patients avant leur mise en place.

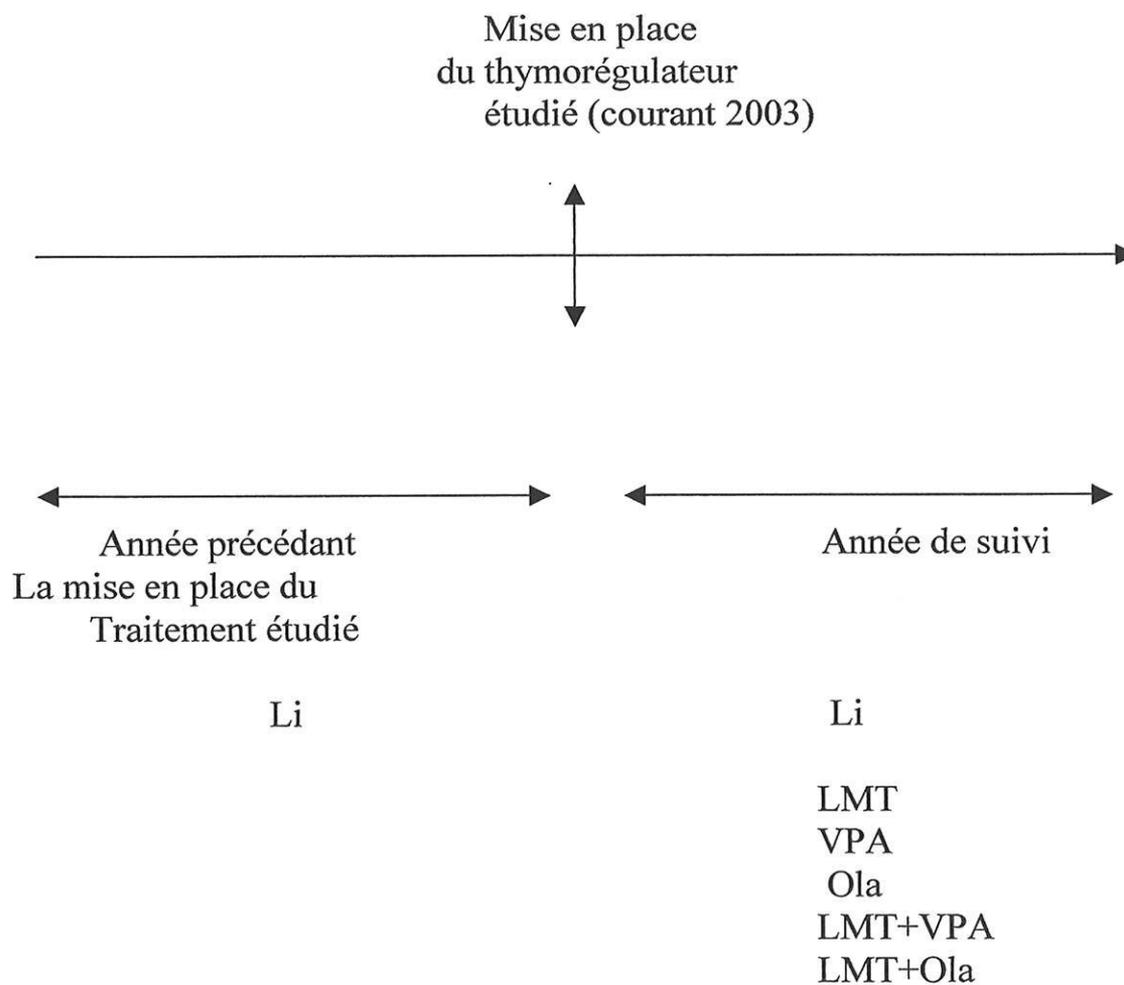
Des questionnaires ont été remplis individuellement puis traités en fonction des informations recherchées (cf tableau V).

Des groupes comprenant un nombre comparable d'individus ont été formés, en fonction du thymorégulateur utilisé. Ainsi, six groupes ont été étudiés, les sujets prenant du lithium, du valproate, de l'olanzapine, de la lamotrigine, et également les individus prenant de la lamotrigine associée au valproate ou à l'olanzapine.

Ainsi les axes de recherches sont les suivants :

- Nombre de jours d'hospitalisation dans l'année précédant la mise en place du traitement thymorégulateur étudié.
- Nombre de jours d'hospitalisation dans l'année suivant la mise en place du traitement.
- Nombre d'accès maniaques dans l'année.
- Nombre d'accès dépressifs dans le premier semestre de traitement, soit le nombre de rechutes.
- Nombre de récurrences, à savoir le nombre d'épisodes dépressifs survenus après les six premiers mois de traitement ;
- Les effets secondaires rencontrés.

Schémas de procédure :



Nom- prénom :

Date de naissance :

Traitement :

Dose :

Traitement antidépresseur associé :

Date de l'instauration du traitement :

	J0	M1	M3	M6	M9	1 an
Hamilton						
MADRS						
Angst						
Rechutes/récidives						
Effets secondaires						
Nombres de jours d'hospitalisation de l'année précédente						
Nombres de jours d'hospitalisation de l'année étudiée						

Etat(s) maniaques dans l'année :

Tableau V: tableau de suivi des patients

D. Résultats et analyses de résultats.

Les patients sous lithium étaient au nombre de 19, et la dose moyenne prise était de 600mg/j, 17 sujets prenaient du valproate à la dose moyenne de 1000mg/j, et 16 prenaient de l'olanzapine à raison de 10,5 mg/j.

Le groupe lamotrigine se subdivisait en 3 sous-groupes, ceux qui prenaient la lamotrigine seule étaient 9 et en prenaient 110 mg/j, 4 prenaient lamotrigine et olanzapine, leur posologie moyenne était de 175mg/j et enfin certains en prenaient en association avec le valproate, ils étaient 7 pour une dose journalière moyenne de 120mg/j.

thymorégulateur	Nombre de patients	Doses minimales et maximales	Posologie moyenne
Lithium	19	400-800mg/j	600mg/j
Valproate	17	500-1500mg/J	1000mg/J
Olanzapine	16	5-20mg/j	10,5mg/J
Lamotrigine	9	50-300mg/j	110mg/j
Lamotrigine et olanzapine	4	125-225mg/j	175mg/j
Lamotrigine et valproate	7	100-200mg/j	120mg/j

Tableau VI: Répartition des différents sous-groupes thérapeutiques.

Des antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de sérotonine étaient donnés simultanément aux thymorégulateurs de façon non systématique, ainsi sur les 19 patients traités par lithium 5 prenaient également des antidépresseurs, dans le groupe lamotrigine, parmi les 20 sujets, 11 étaient sous ISRS, sur 17 patients sous valproate, ils étaient 11 et enfin dans le groupe olanzapine, 7 des 16 individus étaient sous antidépresseurs.

Le nombre de jours d'hospitalisation durant l'année suivant la mise en place du thymorégulateur a été compté et comparé au nombre de jours d'hospitalisation précédant l'initiation du nouveau traitement.

Les moyennes de ces durées d'hospitalisation, sont reportées dans le tableau VII, ci-dessous, en fonction des groupes thérapeutiques.

	Lithium	Lamotrigine	LMT+VPA	LMT+Ola	Valproate	Olanzapine
Moyenne des durées d'hospitalisation de l'année précédente (j)	27,79	72,55	65	51,25	39,23	36,9
Moyenne des durées d'hospitalisation suivant la mise en place du thymorégulateur (j)	21,79	21	13,57	21,5	24,11	24,8
Pourcentage de réduction des durées d'hospitalisation	21,6%	71%	80%	58%	38,5%	32,8%

Tableau VII: Comparaison des durées d'hospitalisation avant et après mise en place du thymorégulateur.

Nous avons pu également regrouper les trois sous-groupes utilisant la lamotrigine, et obtenir les chiffres suivants : une moyenne de 90,4 j

d'hospitalisation avant traitement thymorégulateur et 24,5 j après mise en place de la thérapeutique, soit **une réduction de 72,8%**.

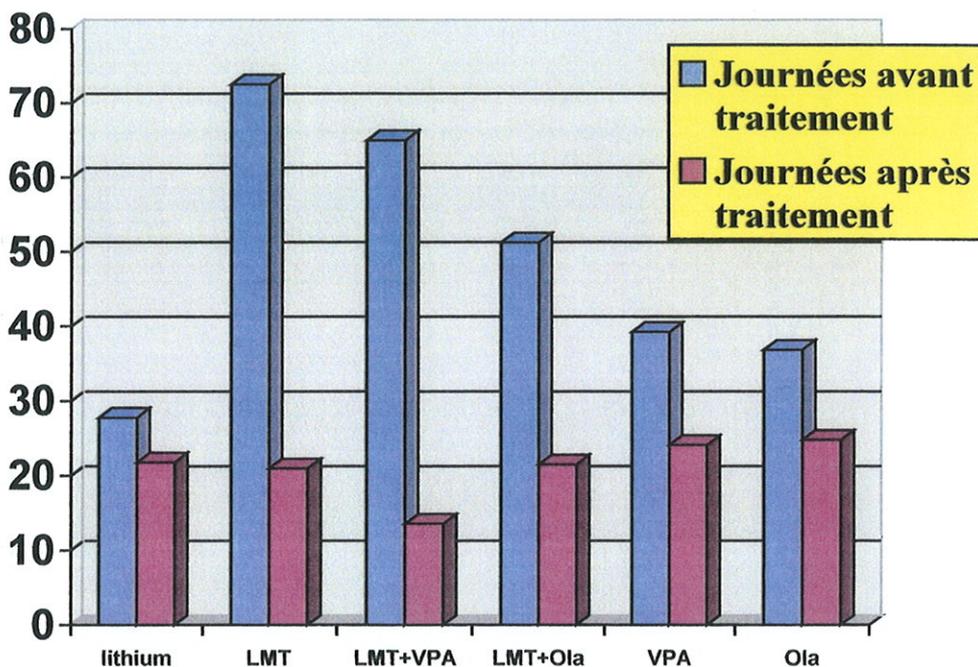


Figure 8: histogramme représentant les moyennes de journées d'hospitalisation annuelles selon les différents groupes thérapeutiques.

Les effets secondaires rencontrés ont été notés, seuls deux patients ont présenté des effets indésirables : un individu traité par lamotrigine et valproate a signalé un prurit d'intensité moyenne, et un sujet sous olanzapine s'est plaint de tremblements. Nous n'avons pas rencontré d'effet secondaire sévère nécessitant l'arrêt thérapeutique, et notamment pas de rash cutané de type syndrome de Lyell ou Steven-Johnson.

Les accès thymiques survenus durant le traitement ont été dénombrés.

Concernant les accès maniaques, trois patients sur 72 ont présenté une de ces phases, il s'agissait d'un individu sous lithium, un sous lamotrigine et un sous valproate.

Concernant les accès dépressifs, nous avons différencié les accès survenant dans le premier semestre suivant l'épisode initial, définissant les rechutes et ceux survenant après ce premier semestre, les récurrences.

	Lithium	LMT	LMT+VPA	LMT+Ola	VPA	Ola
Nombre de patients	19	9	7	4	17	16
Nombre de rechutes	10	2	2	1	4	0
Nombre de récurrences	8	3	2	1	4	10
Pourcentage de survenue d'accès thymique dans l'année	94%	55,5%	57%	50%	47%	62,5%

Tableau VIII: rechutes et récurrences durant l'année suivant la mise en place du thymorégulateur

Les pourcentages de survenue de troubles de l'humeur ont été calculés pour les cas de rechutes et de récurrences, séparément. Dans les tableaux ci-

dessous (tableau IX et X) nous pouvons dans un premier temps, comparer les pourcentages de nouveaux accès dépressifs dans l'année suivant la mise en place du traitement thymorégulateur, selon le traitement choisi (cf tableau IX), puis comparer ces mêmes traitements en pourcentages de rechutes et de récurrences (cf tableau X).

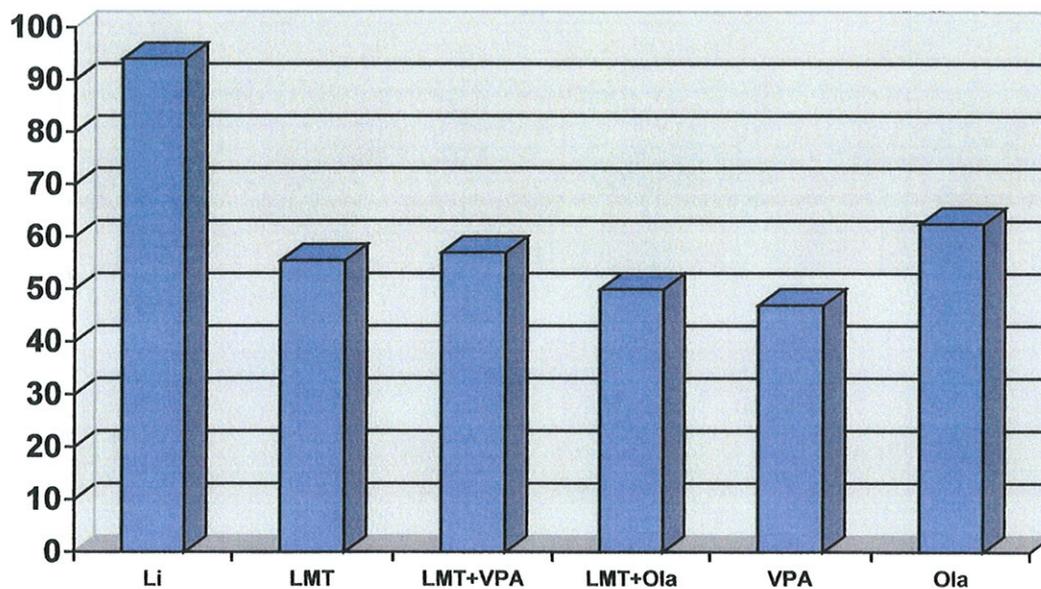


Tableau IX: pourcentage de patients ayant présenté un accès dépressif dans l'année suivant la mise en place du thymorégulateur

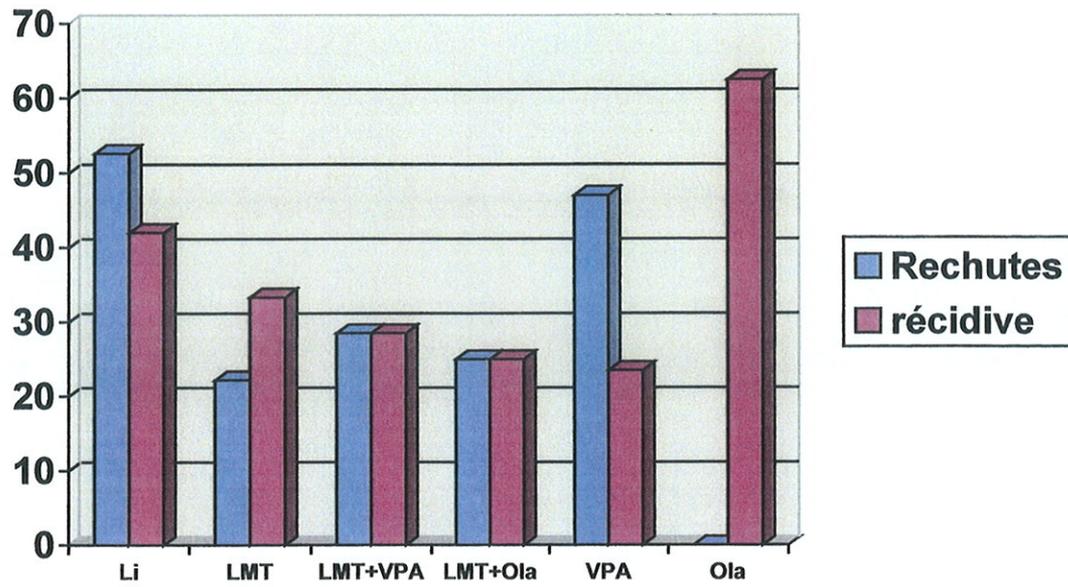


Tableau X: pourcentage de patients présentant une rechute ou une récurrence dans l'année suivant la mise en place du traitement thymorégulateur, selon la thérapeutique employée.

E. Discussion.

Au cours de cette étude rétrospective menée sur les dossiers de 72 patients pendant l'année précédant la mise en place d'un traitement régulateur de l'humeur et l'année durant laquelle le traitement était effectif, différentes observations ont pu être notées.

Echantillon de patients :

Tout d'abord, les premières remarques émanent de l'échantillon de patients sélectionnés. En effet, sur des individus recrutés exclusivement sur des critères thérapeutiques (une fois la bipolarité avérée au plan clinique et confirmée par les différents tests initiaux), sans tenir compte de l'âge (en conservant des adultes majeurs), du sexe ou de l'ancienneté de la symptomatologie, nous retrouvons 30% de bipolaires de type I et 70% de type II. Il est important de noter que les bipolaires de type II, sont les individus les plus fréquemment mal diagnostiqués au début de la pathologie, ils sont souvent étiquetés dépressifs chroniques ou résistants aux antidépresseurs usuels.

Ces chiffres nous démontrent l'importance de la population des bipolaires de type II, puisqu'ils sont, dans cet échantillon pris au hasard, plus de deux fois plus nombreux que les bipolaires I. D'où l'intérêt de bien reconnaître les traits caractéristiques de cette pathologie, souvent mal connue ou méconnue des médecins praticiens, pour permettre une prise en charge plus précoce et plus efficace de ces sujets, leur évitant ainsi, un handicap psychosocial certain.

Une autre spécificité de ce groupe de patient, est la répartition sexuelle en fonction du type de bipolarité. Chez les bipolaires I, les hommes et les femmes sont en nombre quasi équivalents, au profit des femmes (43% d'hommes contre 53% de femmes). Chez les bipolaires II, les hommes ne représentent que 25% contre 75% de femmes. Il semblerait que les femmes

soient donc plus touchées que les hommes par la symptomatologie de type bipolaire II.

Il faut également noter que la grande majorité de ces patients a été recrutée au sein d'un même secteur d'hospitalisation, ce qui par principe définit un biais de sélection.

Groupe lamotrigine :

En ce qui concerne les résultats obtenus dans chaque groupe thérapeutique, plusieurs observations doivent être mises en évidence.

Les groupes valproate, olanzapine et lithium, avaient tous les trois une posologie moyenne journalière comparable à celle des études analysées précédemment dans la revue de littérature.

Par contre, pour le groupe lamotrigine, la posologie journalière retrouvée varie entre 110 et 170mg/j selon les sous-groupes.

Les recherches publiées précédemment notent une meilleure efficacité de la lamotrigine à raison de 200mg/j. On peut donc se demander si les résultats cliniques auraient été de meilleure qualité si la molécule avait été utilisée dans cette zone thérapeutique ?

Par contre, l'association lamotrigine et valproate implique des doses plus faibles des deux produits, ce qui fait baisser la posologie moyenne globale du groupe (7/20).

Groupe lithium :

Lors de la comparaison des groupes thérapeutiques les uns par rapport aux autres, le groupe lithium paraît n'avoir que peu d'efficacité clinique d'une année sur l'autre puisqu'on ne retrouve que 21,6% de réduction des durées d'hospitalisation.

Ces patients ont vu leur traitement adapté par une modification de la posologie du lithium et/ou adjonction d'un antidépresseur. Nous avons la confirmation ici des données de la littérature sur la faible efficacité du

lithium sur la prévention des rechutes dépressives et sur l'effet relatif de l'adjonction d'un antidépresseur.

Chez ces sujets, on peut se poser la question de l'évolution défavorable avec la nécessité de revoir la thérapeutique. En général, il s'agit de patients plus ou moins compliants et qui ont souhaité reprendre ce traitement lors de l'hospitalisation. L'amélioration relative a permis le retour à domicile.

Les chiffres indiqués sont tirés de deux années de traitement consécutives. La légère amélioration retrouvée d'une année sur l'autre pourrait être expliquée par une meilleure prise de conscience du patient vis à vis de sa maladie, et donc peut être par une meilleure compliance au lithium, et aux consignes divulguées par les différents intervenants médicaux sur le rythme de vie, l'hygiène de vie, éviction des facteurs précipitants et des conduites à risque.

Ce pose également ici, la question économique d'un traitement préconisé qui a l'AMM mais dont l'efficacité est modérée.

Durées d'hospitalisations :

Les durées d'hospitalisations sont réduites d'une année sur l'autre, quelle que soit la thérapeutique employée.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'association lamotrigine et valproate qui a diminué de 80% le nombre de journées d'hospitalisation par rapport à l'année précédente. Il est nécessaire de rappeler que cette association est déconseillée et si besoin utilisée avec prudence, en réduisant les posologies des deux médicaments pour éviter la toxicité hépatique et le risque accru de rash cutané sévère. Au cours de nos recherches nous n'en avons pas rencontré, mais le sous-groupe utilisant cette association médicamenteuse se limitait au nombre de 7 individus.

Vient ensuite le groupe lamotrigine, avec une réduction de 71%, et le groupe lamotrigine et olanzapine avec 58% de diminution. Les trois sous-groupes rassemblés en un seul et même ensemble, occasionnent une réduction de 72,8% des durées d'hospitalisation.

Cette réduction des durées de séjour en milieu psychiatrique, peut être expliquée par l'action de la lamotrigine sur les accès dépressifs, tant sur l'intensité des phases que sur la fréquence des accès.

Le groupe valproate obtient 38,5% et le groupe olanzapine 32,8%.

Le groupe lithium apparaît comme induisant les plus mauvais résultats sur les conséquences de la dépression.

La lamotrigine donnée seule ou en association à d'autres thymorégulateurs obtient de meilleurs résultats en terme de durées d'hospitalisation que les autres thymorégulateurs. Cette efficacité semble potentialisée par l'association au valproate, association à administrer avec prudence et sous surveillance étroite.

Il est également important de remarquer que les durées d'hospitalisation des patients traités par lamotrigine seule ou en association, étaient très supérieures, dans l'année précédente, aux durées des patients mis sous autres thymorégulateurs. Cela est dû au fait que les individus à qui on a proposé cette thérapeutique, étaient résistants aux autres traitements habituellement utilisés pour réguler l'humeur. Cela offre un espoir de traitement aux sujets dont les symptômes sont mal ou pas contrôlés par les molécules qu'on leur a proposé jusqu'à présent.

Rechutes et récurrences :

Elles sont essentiellement dépressives.

Si nous rassemblons toutes les phases dépressives survenues dans l'année suivant la mise en place du traitement régulateur, le traitement le plus efficace pour prévenir les récurrences semble être le valproate avec un pourcentage d'accès dépressif de 47%. En rassemblant les sous-groupes traités par lamotrigine, nous obtenons le pourcentage de 55%. Puis 62,5% pour l'olanzapine et 94% pour le lithium.

La lamotrigine est donc plus efficace que l'olanzapine et le lithium pour prévenir les accès thymiques dépressifs, mais elle semble moins efficace dans notre analyse de cas que le valproate. Cependant les dépressions à court terme que sont les rechutes sont mieux prévenues par la lamotrigine, et les récurrences, donc celles survenant après six mois, par le valproate.

Nous avons rencontré 3 accès maniaques survenus malgré traitement, un sous valproate, un sous lithium et un sous lamotrigine. Les études antérieurement analysées faisaient ressortir un pouvoir anti maniaque supérieur du lithium par rapport à la lamotrigine, et inversement un pouvoir antidépresseur à la lamotrigine, que n'aurait pas le lithium.

Notre étude confirme la supériorité de la lamotrigine sur le lithium comme antidépresseur dans les troubles bipolaires.

Nous n'avons rencontré que deux effets secondaires, un tremblement sous olanzapine, et un prurit sans gravité sous association lamotrigine et valproate.

F. Conclusion de l'étude

Cette recherche rétrospective, nous a permis d'analyser des sujets bipolaires, ainsi que les traitements thymorégulateurs qui leurs étaient administrés.

Les individus bipolaires de type II sont plus nombreux que les bipolaires I qui représentent la forme clinique typique, et ils sont souvent traités pour une pathologie différente, le diagnostic de bipolarité n'étant pas posé.

La lamotrigine présente une efficacité clinique sur la dépression bipolaire, celle-ci aide à limiter les accès dépressifs en durée et en intensité, et réduit ainsi également les durées d'hospitalisation.

Peu d'effets secondaires ont été rencontrés.

EPILOGUE

En conclusion, nous avons étudié une population de patients diagnostiqués bipolaires et hospitalisés pour état dépressif récidivant ou sévère. Cette enquête naturaliste nous apporte des indices qui sont conformes aux données de la littérature :

Premièrement, le diagnostic clinique et trouble bipolaire et notamment de type II est particulièrement difficile, et souvent oublié face au trouble dépressif récurrent. L'absence de traitement thymorégulateur adapté conduit à la chronicité dans la récurrence.

Deuxièmement, la dépression est une circonstance clinique douloureuse qui est présente très fréquemment chez les bipolaires dont elle assombrit l'évolution et le pronostic.

En terme de traitement, le lithium s'avère peu efficace dans les formes dépressives.

Dans notre échantillon de patients résistants la lamotrigine, le valproate et l'olanzapine se révèlent efficaces, mais les patients les plus améliorés sont ceux qui ont bénéficié de l'association lamotrigine+valproate.

Si le lithium, le valproate et l'olanzapine ont l'AMM, la lamotrigine ne l'a pas obtenu contrairement à 14 pays européens, aux Etats-Unis et au Canada.

L'interdiction de prescrire des produits hors AMM qui nous est faite conduit à refuser de facto un traitement potentiellement efficace chez les patients bipolaires ayant une évolution marquée par l'importance, la gravité et la résistance des troubles bipolaires.

En terme médico-légal, eu regard aux bénéfices/risques publiés dans la littérature, ne pas essayer la lamotrigine chez ces patients, équivaut à une perte de chance dont on sait qu'elle est condamnable au plan pénal.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine DiPhosphate

AMM: Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclase

ATP : Adénosine TriPhosphate

BP I: Bipolaire de type I

BP II: Bipolaire de type II

BSDS: Bipolar Spectrum Diagnostic Scale

CGI-S: Clinical Global Impression Scale for Severity

FDA: Food and Drugs Association

HAM-D: Echelle Hamilton de Dépression

Li : Lithium

LMT : Lamotrigine

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MDQ: Mood Questionnaire Disorder

Ola : Olanzapine

VPA: Valproate

YMRS: Young Manic Rating Scale

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **Akiskal HS.** The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol.* 1996 April; 16 (2 suppl 1): 4S-14S.
- **Altshuler L, Suppes T, Black D et al.** Impact of antidepressants discontinuation after acute remission from bipolar depression on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 2003 Jul ; 160 (7) : 1252-62.
- **APA 2001.** Olanzapine versus divalproate de sodium dans le traitement des épisodes maniaques aigus. *Les cahier de psychiatrie n°4, ed interligne ;* 31-54.
- **APA 2002.** The bipolar spectrum. *Clinical approaches in bipolar disorders* 2002; 1:34.
- **APA 2002.** Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (suppl 4): 1-50.

B

- **Beautrais AL. et al.** Cannabis use and serious suicide attempts. 1999. *Addiction* 94 (8): 1155-1164.

- **Benazzi F. et al.** Bipolar II disorder and major depressive disorder: continuity or discontinuity? *World J Biol Psychiatry*. 2003 oct; 4(4):166-171.
- **Blumberg HP, Leung HC, Lacadie CM, Frederiks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS.** A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 : 601-609.
- **Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney D, Krystal JH, Peterson S.** Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch gen Psychiatry*. 2003;60: 1201-1208.
- **Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al.** A randomized, placebo- controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*/ vol 57, may 2000, 480-490.
- **Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeaugh-Geiss J et al.** A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch gen Psychiatry*.2003; 60: 392-400.
- **Bowden CL et al.** Maintenance Efficacy of Divalproex in the prévention of bipolar dépression. *Neuropsychopharmacology* (2003) 28, 1374-1382.
- **Bowden CL et al.** Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin. Pharmacother.* (2002) 3 (10)1513-1519.
- **Brousse G, Boussiron D, Llorca PM.** Trouble bipolaire et alcoolisme : une association qui n'est pas fortuite. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, fevrier 2003 Tome VII, N°63.

C

- **Calabrese JR, Hirschfeld RMA, Reed M, Frye MA, et al.** Impact of bipolar disorder in a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry* 64:4 April 2003, 425-432.
- **Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD et al.** A double blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88.
- **Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Ascher JA, Earl LN, Greene PL et al.** A double blind placebo controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841-850.
- **Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N et al.** A placebo controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-1024.
- **Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, Shelton MD, Goodwin FK, Frye MA, Kusumakar V.** Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders : clinical relevance and management. *J Clin psychiatry*. 2002 Nov ; 63 (11) : 1012-9.
- **CIM 10, classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement.** OMS-edition MASSON.
- **Clement JP, Charles E, Garand L, Darthout N, Paulin S.** Relation entre trouble affectif saisonnier et trouble bipolaire. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, Fev 2003 ; Tome VII-n°63 ; 45-49.

- **Colom F, Vieta E, Martinez A et al.** A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry. 2003 ; 60 : 402-407.
- **Coryel W, Solomon D, Turvey C, Keller M, and al.** The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry;2003;60:914-920.

D

- **DSM IV. Ed MASSON**

E

- **Etude EPIDEP.** Fréquence et aspect cliniques du trouble bipolaire II dans une étude multicentrique française : EPIDEP. L'Encephale, Vol 27 N°2, mai 2001.

F

- **Frye MA, Ketter TA, Krimbell TA, Dunn RT, Post RM et al.** A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorder. J Clin Psychopharmacol 2000 ;20 : 607-614.

G

- **Galanter M. Et al.** Self destructive behavior in the substance use. 1985 *Psychiatry Clin North Am* 8 (2): 251-261.
- **Gasman I, Allilaire JF.** Trouble de l'humeur et psychose maniaco-dépressive, Chap 24. *Psychiatrie de l'enfant, l'adolescent et de l'adulte*. Editions Masson ;311-320.
- **Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK.** Antidepressants in bipolar disorder : the case for caution. *Bipolar disorder*. Dec 2003 ; 5 (6) : 421-433.
- **Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T et Perry CM.** Lamotrigine, a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63 (19):2029-2050.
- **Goodwin FK.** Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 10):5-12.
- **Grunze H, Schlosser S, Walden J et al.** Anticonvulsivant drugs and bipolar disorder. *Dialogues in clinical neurosciences* p24-37.

H

- **Hirschfeld R.M.A. et al.** Dépistage des troubles bipolaires au sein de la population générale. *J Clin Psychiatry* 2003 ;64 : suppl 1 :53-59.
- **Hirschfeld RMA et al.** Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003 ;64 : 161-174.

- **Hirschfeld RMA, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M et al .** Validity of the mood disorder questionnaire : a general population study. *Am J psychiatry*. 2003 Jan; 160 (1):178-180.

I

- **Ichim L, Berk M, Brook S.** Lamotrigine compared with lithium in mania : a double-blind randomized controlled trial. *Annals of clinical psychiatry*, vol 12, n°1, 2000; p5-10.

J

- **Jamison KR.** Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 ;61 (Suppl 9) :47-51.
- **Johnson F.N.** Prévention de la récurrence de la dépression: prophylaxie par le lithium. *Les maladies dépressives* p453-459, ed. Médecine-Sciences, Flammarion.

K

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Lamotrigine et dépression bipolaire

Etude rétrospective à propos de 20 cas

(Thèse médecine- Limoges 2005)

Résumé :

La dépression bipolaire est un fardeau porté par les patients, et qui demeure encore aujourd'hui mal diagnostiqué et traité.

La chronicité des troubles dépressifs entrave la vie des sujets et les handicape sur le plan psychosocial.

Le lithium, référence thérapeutique de cette maladie, est insuffisant pour traiter et prévenir les rechutes dépressives.

La lamotrigine, de part son action antidépressive et son efficacité prophylactique, offre un espoir de meilleure prise en charge de la maladie.

Ses résultats sur les récurrences dépressives, ont nettement améliorés la vie de ces patients bipolaires.

Title :

Lamotrigine and depressive bipolar disorder

Retrospective study about 20 patients.

Summary:

Depressive bipolar disorder is a burden for patients, and that is today misdiagnosed and treated.

This chronic trouble hinder the patient's life, and hit their psychosocial standard.

Lithium, that is a therapeutic reference for this pathology, is inadequate to treat and prevent depressives relapses.

Lamotrigine with its antidepressive and prophylactic efficacy, permit a hope of better management of the illness. Its results on depressives relapses, have clearly improved the life's quality of this patients.

Mots Clés:

-Depression

-Bipolaire

-Lamotrigine