

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

### Troubles bipolaires et rythmes biologiques

#### Une étude des caractéristiques circadiennes et de saisonnalité d'une population de patients souffrant de troubles bipolaires

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2015

par

**Thomas CHASSANG**

né le 28 Mars 1985, à Paris

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

- M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT .....Président  
M. le Professeur Philippe NUBUKPO ..... Juge  
M. le Professeur Laurent MAGY ..... Juge  
M. le Dr Eric CHARLES ..... Membre invité  
Mme le Dr Isabelle ALAMOME ..... Membre invité







Université  
de Limoges

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

Le 1<sup>er</sup> septembre 2014

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

**ABOYANS** Victor  
(CS)

CARDIOLOGIE

**ACHARD** Jean-Michel

PHYSIOLOGIE

**ADENIS** Jean-Paul

OPHTALMOLOGIE

**ALAIN** Sophie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**ALDIGIER** Jean-Claude

NEPHROLOGIE

**ARCHAMBEAUD** Françoise  
(CS)

MEDECINE INTERNE

**ARNAUD** Jean-Paul

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE

**AUBARD** Yves  
(CS)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

**AUBRY** Karine

O.R.L.

**BEDANE** Christophe  
(CS)

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

<b>BERTIN</b> Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.
<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe (CS)	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry (CS)	GERIATRIE et BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION

<b>DRUET-CABANAC</b> Michel (CS)	MEDECINE et SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
<b>ESSIG</b> Marie (CS)	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR</b> Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE

<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
<b>MERLE</b> Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	PSYCHIATRIE et ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de LA SANTE, et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de

(CS)

**SAUTEREAU** Denis

(CS)

**STURTZ** Franck

(CS)

**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre

**TREVES** Richard

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole

(CS)

**VALLEIX** Denis

(CS)

**VERGNENEGRE** Alain

(CS)

**VERGNE-SALLE** Pascale

**VIGNON** Philippe

**VINCENT** François

(CS)

**VIROT** Patrice

**WEINBRECK** Pierre

(CS)

**YARDIN** Catherine

(CS)

READAPTATION

GASTRO-ENTEROLOGIE ;  
HEPATOLOGIE

BIOCHIMIE et BIOLOGIE  
MOLECULAIRE

ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et  
MALADIES METABOLIQUES

RHUMATOLOGIE

CANCEROLOGIE

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
de la SANTE et PREVENTION

THERAPEUTIQUE

REANIMATION

PHYSIOLOGIE

CARDIOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE  
FONDAMENTALE

**P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

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

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

**ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE
<b>COUVÉ-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE (Centre d'Investigation Clinique)
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>FRUIT</b> Dorothée	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE (Centre d'Investigation Clinique)
<b>GAGNOUD</b> Rémi	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>GALY</b> Antoine	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>GENIAUX</b> Hélène	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>MESTUROUX</b> Laura	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>OLOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>ROULET-COUDRIER</b> Fanny	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>THOLANCE</b> Yannick	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

## CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>ABDEH</b> Ali	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASLOUM</b> Youcef	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>ASSIKAR</b> Safaë	DERMATO-VERENEROLOGIE
<b>AUBOUR</b> Marine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>BORDAS</b> Mathieu	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOULOGNE</b> Cyrille	CARDIOLOGIE
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CENTI</b> Joachim	UROLOGIE
<b>CHAPELLAS</b> Catherine	REANIMATION
<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>ENSERGUEIX</b> Gaël	NEPHROLOGIE

<b>ESPAGNE-DUBREUILH</b> Gaëlle	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GIMENEZ</b> Laetitia	NEUROLOGIE
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HUMMEL</b> Vincent	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>IOSIF</b> Christina	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAPÉBIE</b> François-Xavier	MEDECINE INTERNE A
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MAILLOCHON</b> Edouard	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MASSON</b> Alexandra	PEDIATRIE
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE

<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE
<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SALERNO</b> Baptiste	CARDIOLOGIE
<b>SCOMPARIN</b> Aurélie	O.R.L.
<b>TABOURET</b> Tessa	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>TALLON</b> Elizabeth	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>TRIGOLET</b> Marine	PEDIATRIE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

#### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

**LAUCHET** Nadège

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1 <sup>er</sup> mai 2015 au 30 avril 2019)
<b>CROS</b> Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 <sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)



## Remerciements

*A notre Président du jury,*

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT**

**Professeur des Universités de Psychiatrie Adulte**

**Psychiatre des Hôpitaux**

**Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie de l'Adulte et de la Personne Agée du Centre Hospitalier Esquirol**

Je vous remercie pour votre accompagnement bienveillant tout au long de ces années d'internat.

Vous vous êtes toujours montré disponible et ouvert à un dialogue constructif avec les internes afin de continuer à améliorer ensemble la qualité de notre formation en psychiatrie à Limoges.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le Jury de cette thèse.

*A notre juge,*

**Monsieur le Professeur Philippe NUBUKPO**

**Professeur des Universités de Psychiatrie et d'Addictologie**

**Chef du Pôle d'Addictologie du CH Esquirol**

Je garde un souvenir chaleureux de ton accueil à St Vaury  
comme à Limoges.

Voir des patients ensemble a été aussi agréable qu'enrichissant  
comme l'ont été tes enseignements au cours de cet internat.

Je te remercie d'avoir accepté d'être juge de ce travail de thèse.

*A notre juge,*

**Monsieur le Professeur Laurent MAGY**

**Professeur des Universités de Neurologie**

**Chef du Pôle de Neurologie du CHU de Limoges**

Vous m'honorez en évaluant ce travail de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de siéger à ce jury.

*A notre directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur Eric CHARLES**

**Praticien hospitalier**

**Chef de service**

Tu as accepté sans hésitation et avec enthousiasme de m'accompagner en dirigeant cette thèse.

Ton expertise dans les domaines de la chronobiologie et des troubles bipolaires ont été d'une aide inestimable.

Je te remercie pour ta disponibilité, pour la pertinence de tes conseils et pour ton soutien tout au long de ce travail, de sa conception à sa finalisation.

J'espère avoir l'occasion de travailler à tes côtés à l'avenir.

*A notre membre invité,*

**Madame le Dr Isabelle ALAMOME**

**Praticien hospitalier**

**Chef de service**

C'est avec regret que l'on quitte le poste d'interne d'Avicenne. On y apprend énormément en psychiatrie mais aussi dans beaucoup d'autres domaines. J'ai été inspiré par ta gestion équilibrée du service, de l'aspect médical à la gestion de l'excellente équipe de l'unité en passant par la relation aux patients.

Je te remercie pour tes conseils, ta disponibilité, ta confiance et ton humour.

Merci de ta présence aujourd'hui.

## **Dédicaces**

A tous les médecins auprès de qui j'ai appris la psychiatrie tout au long de cet internat.

Aux équipes de St Vaury, de JML, de Giraudoux, de Dyde, de pédiatrie à Brive et Tulle, de la liaison, d'Avicenne et des hôpitaux de jour de pédo.

A toute l'équipe des brillants psychothérapeutes interpersonnels de Limoges et du pays des flammekueches.

A tous mes cointernes et anciens cointernes.

A tous les médecins qui nous font le plaisir de venir discuter à l'internat le midi (Matthieu, Elodie, Benjamin, Cristina et les autres).

Je remercie également à tous ceux qui m'ont accompagné et soutenu durant l'élaboration de cette thèse, notamment Muriel Girard, pour ton aide précieuse pour les statistiques, tous les médecins qui nous ont aidés en proposant à leurs patients de participer à cette étude, Anne Hélène et Yves pour vos relectures attentives.

A Anne-Hélène, mon amour. Merci pour ton soutien sans faille tout au long de ce travail de thèse. Merci pour ton affection, ta joie de vivre et pour ces discussions sans fin, toujours passionnantes.

A ma sœur Camille, merci pour toutes ces grandes conversations téléphoniques et ces squats dans le Sud-Ouest.

A mon frère Xavier, merci de t'être déplacé jusqu'à Limoges pour me sortir la tête du guidon ! C'est toujours aussi bon de se retrouver.

A toute ma famille : Sylviane, Yves, Geneviève, Micheline et Robert, les cousins, ma marraine et mes tantes.

A ma belle-famille : Pascale, Pierre, Clémence, Arthur et Fadwa pour votre accueil à bras ouverts et votre gentillesse.

A Tiphaine et Sabine, la B-team. Merci pour ces moments de rigolade à n'en plus finir. Que le grand Bhoudinou veille sur vous.

A mes premières cointernes et amies à Limoges, Perrine et Meriem.

Aux amis de l'internat : Benjamin et Yolaine, Jean-Marie et Marie, Olivier et Amel, Moussa et Claire, François-Alexis et Delphine.

Aux amis de l'externat, Titi, Nounou, Marion, Nina, Hélène, Rémi, Vincent et Julien.

Aux amis de l'ourse, que j'ai hâte de continuer à découvrir !

Aux cointernes de Brive pour ce semestre de folie.

Aux copains badistes, Nico, Tristan, Pauline et Benj. Pour ces sessions à niveau variable mais toujours aussi bonnes.

Aux copains des soirées jeux aux lendemains difficiles Alban, Olivier, Xavier, re-Benj ! Et vivement la prochaine !

Au bureau de l'internat 2012-2013 : Mirvat, Lucia, Marine (même si tu n'étais pas vraiment dans le bureau...).

Aux girlz du bureau de l'internat 2013-2014 : Emilie, Odyle, re-Marine et Natacha.

## Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>23</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>25</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>27</b>
<b>2. Etat des connaissances</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1. Chronobiologie</b> .....	<b>28</b>
2.1.1. Horloge et rythmes biologiques .....	28
2.1.2. Historique .....	29
2.1.3. Physiologie générale .....	29
2.1.4. Génétique .....	32
2.1.5. Différences individuelles des rythmes biologiques et leur évaluation .....	33
<b>2.2. Troubles bipolaires</b> .....	<b>35</b>
2.2.1. Historique .....	35
2.2.2. Nosographie des troubles bipolaires .....	36
2.2.3. Quelques données d'épidémiologie .....	39
2.2.4. Hypothèses physiopathologiques des troubles bipolaires .....	40
<b>2.3. Troubles bipolaires et rythmes circadiens</b> .....	<b>45</b>
2.3.1. Phénotypes circadiens comportementaux .....	45
2.3.2. Marqueurs circadiens biologiques .....	46
2.3.3. Saisonnalité .....	46
2.3.4. Polysomnographie et actigraphie .....	48
2.3.5. Gènes circadiens .....	48
2.3.6. Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens .....	49
<b>2.4. Troubles psychiques et rythmes circadiens</b> .....	<b>49</b>
2.4.1. Le trouble affectif saisonnier .....	49
2.4.2. Autres troubles liés aux rythmes biologiques .....	54
<b>2.5. Traitements « chronobiologiques »</b> .....	<b>57</b>
2.5.1. Privation de sommeil .....	57
2.5.2. Photothérapie .....	57
2.5.3. Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) ...	58
2.5.4. Les traitements pharmacologiques .....	59
<b>2.6. Ce qui reste à explorer</b> .....	<b>60</b>
<b>3. Etude Clinique</b> .....	<b>62</b>
<b>3.1. Objectifs de notre travail</b> .....	<b>62</b>
3.1.1. Objectif principal .....	62
3.1.2. Objectifs secondaires .....	62
<b>3.2. Matériel et Méthodes</b> .....	<b>64</b>
3.2.1. Population .....	64

3.2.2. Intervention.....	65
3.2.3. Méthodes statistiques .....	69
<b>3.3. Résultats .....</b>	<b>71</b>
3.3.1. Population.....	71
3.3.2. Description des caractéristiques comportementales circadiennes.....	73
3.3.3. Comparaison des groupes « avec TAS » et « sans TAS ».....	75
3.3.4. Autres résultats.....	76
<b>3.4. Discussion .....</b>	<b>78</b>
3.4.1. Objectif principal .....	78
3.4.2. Objectifs secondaires.....	79
3.4.3. Les forces et faiblesses du travail .....	82
3.4.4. Perspectives .....	84
<b>4. Conclusion.....</b>	<b>87</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>89</b>
<b>Liste des abréviations utilisées .....</b>	<b>92</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>94</b>
<b>Table des annexes.....</b>	<b>104</b>
<b>Table des figures .....</b>	<b>121</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>122</b>

## Résumé

Les patients souffrant de troubles bipolaires (TBP) présentent des perturbations de leurs rythmes biologiques. Ces perturbations se traduisent par des anomalies des rythmes circadiens et une fréquence importante d'épisodes thymiques saisonniers. Nous avons voulu évaluer dans un premier temps les caractéristiques des rythmes biologiques ainsi que la prévalence du trouble affectif saisonnier (TAS) dans une population de 36 patients souffrant de TBP. Nous avons utilisé la *Composite Scale of Morningness* (CSM), l'inventaire du Type Circadien (CTI) et le *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire* (SPAQ). Nous avons ensuite recherché des associations de ces paramètres entre eux et avec d'autres critères (socio-démographiques, comorbidités, traitements utilisés). Nous avons retrouvé une plus grande vespéralité, une plus grande languidité et une flexibilité plus importante des patients bipolaires comparés à la population générale. La prévalence du TAS était de 30,6%, affectant plus les TBP de type 2 que de les TBP de type 1. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les patients « avec TAS » et « sans TAS » aux scores de CTI et CSM. Les patients souffrant d'un TBP de type 2 avaient des scores de languidité du CTI plus élevés que les TBP de type 1. La présence d'un traitement par lithium était associée à des scores de matinalité plus importants. En dehors des scores de flexibilité du CTI, la description de notre population était conforme aux résultats d'autres études sur les caractéristiques circadiennes et la prévalence du TAS. Ces résultats attestent de l'importance des rythmes biologiques dans la compréhension de la physiopathologie et de la thérapeutique des troubles bipolaires.

**Mots-clés** : troubles bipolaires, trouble affectif saisonnier, rythmes circadiens, saisonnalité

## Abstract

Patients with bipolar disorders (BD) have biological rhythms disruptions. Those disruptions result into circadian rhythms disorders and frequent seasonal mood episodes. At first, we wanted to assess biological rhythms characteristics and seasonal affective disorder (SAD) prevalence in a population of 36 BD patients. We used the Composite Scale of Morningness (CSM), the Circadian Type Inventory (CTI) and the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Then, we looked for associations within these parameters and with other criteria (socio-demographic, comorbidities, prescribed drugs). We found a greater eveningness, a greater languidity and a greater flexibility for bipolar patients compared with general population. SAD prevalence was 30.6% affecting more type 2 than type 1 BD. We didn't find any significant difference between patients "with SAD" and "without SAD" for CTI or CSM scores. Patients with type 2 BP had greater languidity scores than type 1 BP patients. Lithium treatment was associated with greater morningness scores. Apart from CTI flexibility scores, our population's circadian rhythms was in accordance with other studies' results regarding circadian characteristics and SAD prevalence. Those results attest to the importance of biological rhythms to understand physiopathology and therapeutics of bipolar disorders.

**Keywords :** bipolar disorder, seasonal affective disorder, circadian rhythms, seasonality

# 1. Introduction

Depuis le début du troisième millénaire, nous assistons à un regain d'intérêt de la communauté scientifique internationale pour les rythmes biologiques et leur impact sur les troubles psychiques. Les troubles bipolaires (TBP) occupent dans ce domaine une place de choix et leurs liens avec la chronobiologie font l'objet d'innombrables travaux de recherche. Des liens étroits existent entre les troubles bipolaires et les rythmes biologiques. Ils se manifestent dans les symptômes mêmes de la maladie. Les patients souffrant de troubles bipolaires expérimentent des perturbations massives de leurs rythmes biologiques à l'occasion des épisodes maniaques et dépressifs. Les épisodes maniaques se traduisent classiquement par une insomnie sans fatigue avec augmentation de l'énergie et de l'activité tandis que les épisodes dépressifs se traduisent par une hypersomnie avec réduction de l'énergie et de l'activité.

La conception traditionnelle des troubles bipolaires comme une maladie cyclique avec des épisodes aigus séparés par des périodes de rémission complète est remise en cause. De plus en plus de symptômes sont mis en évidence en période intercritique. Ceci permet aujourd'hui d'affirmer que les TBP sont bien des affections chroniques et non plus strictement épisodiques. Parmi ces symptômes, les troubles des rythmes occupent une place majeure. Il a ainsi été découvert que des perturbations significatives du sommeil et des rythmes circadiens existent également dans ces périodes dites de « rémission ». A ces perturbations s'ajoutent des troubles cognitifs, des troubles de la régulation des émotions et de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.

Pour 20% à 50% des patients selon les études, les récurrences ont lieu de façon saisonnière (1) (2). Des pics d'incidence des épisodes maniaques ont été identifiés au printemps et en été et des pics d'épisode dépressifs en automne et en hiver (3). Cette fréquence des récurrences saisonnières interroge les liens entre les troubles bipolaires et le trouble affectif saisonnier (TAS). La communauté scientifique est partagée entre ceux qui défendent le TAS en tant qu'entité individualisable et ceux qui en font une forme de trouble bipolaire.

Les rythmes biologiques pourraient bien intervenir de façon profonde dans les TBP. Nombre d'études suggèrent l'implication des rythmes biologiques dans la physiopathologie, voire dans l'étiologie du trouble. Elles mettent en évidence des liens allant de la génétique aux comportements en passant par l'endocrinologie et l'étude de l'architecture du sommeil.

## 2. Etat des connaissances

Cette première partie de notre travail résume, après quelques rappels généraux, l'état actuel des connaissances concernant la chronobiologie, les troubles bipolaires, le trouble affectif saisonnier et les liens entre ces entités. Nous y traitons également des associations qui ont été mis en évidence entre les anomalies des rythmes biologiques et d'autres troubles psychiatriques. Enfin, nous y exposons divers traitements reposant sur des bases chronobiologiques.

### 2.1. Chronobiologie

La chronobiologie est l'étude des rythmes biologiques, de leur fonctionnement et des perturbations qui peuvent les affecter.

#### 2.1.1. Horloge et rythmes biologiques

Tous les êtres vivants sont exposés à des variations quotidiennes d'intensité lumineuse du fait de la rotation de la terre sur son axe. Ils s'y sont adaptés au fil de l'évolution en développant un mécanisme d'horloge cellulaire sensible à la lumière. Ainsi ils peuvent plus aisément organiser leurs activités sur des cycles de 24 heures déterminés par le lever et le coucher du soleil.

Cette horloge interne biologique permet aux organismes vivants d'anticiper et de se préparer aux changements environnementaux associés au jour et à la nuit. Cette adaptation à l'environnement est un avantage évolutif majeur. C'est ce qui explique la grande diffusion des systèmes d'horloges biologiques parmi l'ensemble des organismes vivants, des cyanobactéries et champignons unicellulaires jusqu'aux insectes et aux mammifères.

Ces cycles ne sont pas seulement une réponse passive aux changements de l'environnement comme l'alternance jour-nuit. Il s'agit plutôt de rythmes endogènes produits par un système régulateur au sein de l'organisme et persistant même en l'absence de tout stimulus extérieur. Il a ainsi été démontré que des hommes conservent des cycles journaliers de sommeil, d'éveil, de température centrale et de miction, même privés de tout signal temporel extérieur (4).

La plupart des fonctions humaines, à la fois physiques et psychiques, ont ainsi un fonctionnement rythmique (5). Il est donc logique que des altérations des mécanismes

endogènes de régulation de ces rythmes se traduisent par des symptômes physiques et psychiques voire par certaines pathologies.

### **2.1.2. Historique (6)**

La rythmicité de certains phénomènes biologiques est connue depuis l'Antiquité. Ce sont les naturalistes comme Aristote qui s'y sont intéressés en premier en décrivant la répétition saisonnière de la reproduction, de l'hibernation ou de la migration des espèces. Ils pensaient alors que ces rythmes étaient dus uniquement à l'influence exogène de l'environnement. Cette idée a depuis grandement évolué.

A partir du XVIIIème siècle, les scientifiques mettent en évidence pour la première fois des rythmes endogènes dans le règne végétal. En 1729, Jean-Jacques d'Ortous de Mairan remarque que le cycle d'ouverture et de fermeture des feuilles de la sensitive persiste même quand la plante est privée d'exposition lumineuse et garde un rythme avoisinant les 24h.

Ce n'est que bien plus tard, à partir du milieu du XXème siècle, que l'hypothèse de rythmes endogènes est transposée à l'animal et enfin à l'homme. A cette époque, les médecins commencent à s'intéresser aux rythmes biologiques afin de mieux comprendre la physiopathologie de certaines maladies et d'améliorer leur approche thérapeutique. Ils donnent à cette discipline le nom de « chronobiologie ». Franz Halberg aux Etats-Unis, Aschoff en Allemagne et Reinberg en France comptent parmi les fondateurs de la chronobiologie moderne. Halberg invente en 1959 le terme « circadien » pour désigner les rythmes biologiques d'une périodicité de 24h environ.

En 1972, Stephan et Zucker localisent l'horloge biologique chez les mammifères au centre du cerveau. C'est la découverte des noyaux supra-chiasmatiques (NSC) (7).

De multiples travaux de recherche suivent et permettent d'identifier des rythmes au sein de nombreux processus biologiques, physiologiques et comportementaux chez l'homme. On découvre alors que ces rythmes endogènes sont déterminés génétiquement et synchronisés par des facteurs environnementaux. Nous aborderons plus précisément ces points dans la suite de ce chapitre.

### **2.1.3. Physiologie générale**

Chez l'homme et les autres mammifères, les rythmes circadiens sont générés par une horloge interne. Anatomiquement, cette horloge est localisée dans les noyaux

suprachiasmatiques (NSC), structure paire, localisée au niveau de l'hypothalamus médian, entre le chiasma optique et les corps mamillaires. La destruction des NSC, de façon expérimentale chez l'animal ou résultant d'une maladie chez l'homme, empêche l'expression de tout rythme circadien (veille-sommeil, température corporelle, sécrétions hormonales) (8). Des neurones extraits des NSC et conservés *in vitro* continuent de maintenir un rythme de décharges régulières avec une période légèrement plus longue que 24h et ceci pendant plusieurs semaines (9). Pour maintenir un rythme de 24h précises, une synchronisation par des signaux environnementaux est nécessaire. Ces signaux sont appelés *Zeitgebers* (littéralement « donneurs de temps » en allemand) par Aschoff, *synchronisers* (synchronisateurs en anglais) par Halberg ou *entraining agents* (agent d'entraînement en anglais) par Pittendrigh.

La lumière, principal synchroniseur des NSC, est captée par la rétine grâce à un photopigment circadien spécifique, la mélanopsine. Il atteint les neurones du SNC par les faisceaux rétino-hypothalamique. L'activité des neurones du NSC est également modulée par des voies sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphe (10) ainsi que par la mélatonine sécrétée par la glande pinéale (11).

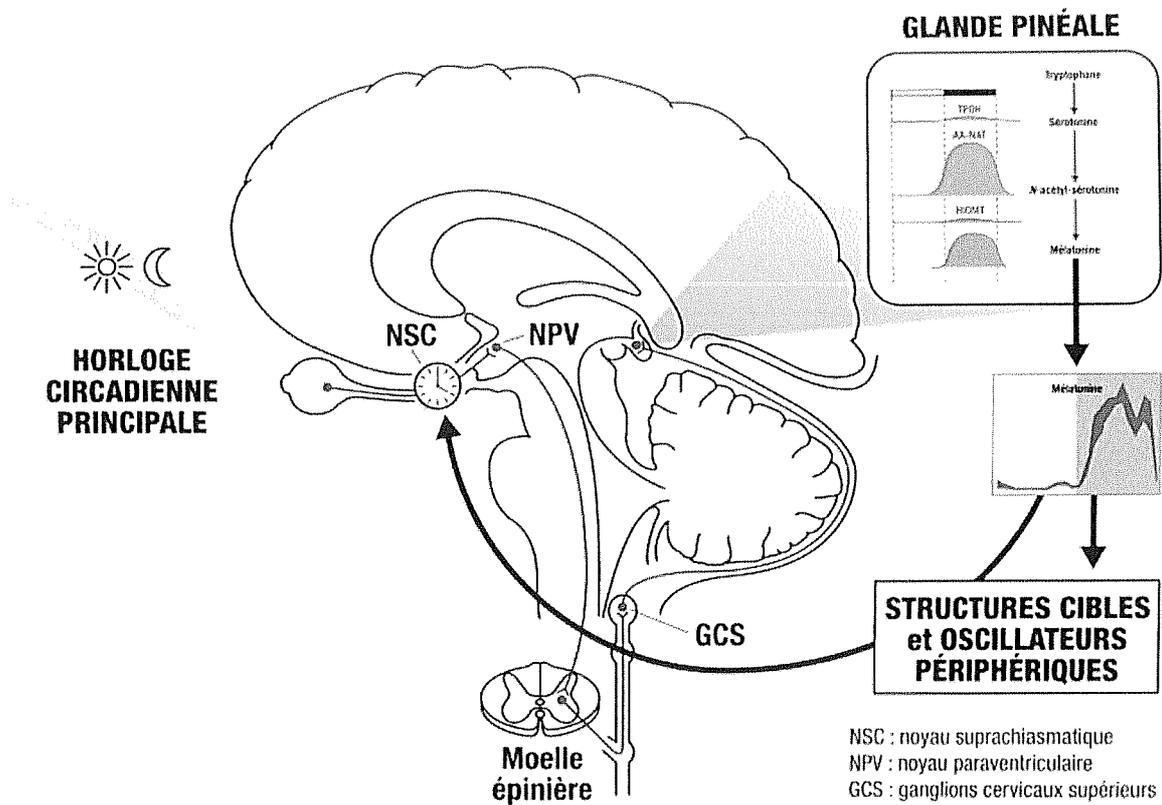
La mélatonine est une neuro-hormone. Elle est à la fois un neuromédiateur et une hormone diffusant vers les organes périphériques par le sang. Cette molécule, dérivée de la sérotonine, est étroitement liée au fonctionnement circadien. Elle est sécrétée la nuit et sa sécrétion est inhibée par la lumière pendant la journée. En cela, elle constitue un marqueur de la nuit biologique. La synthèse de mélatonine varie également au cours de l'année en fonction de la durée de la photopériode. Elle signale ainsi à l'ensemble des cellules de l'organisme (y compris les neurones des NSC) les variations saisonnières de la durée du jour et de la nuit (12). La durée et l'amplitude du pic de sécrétion de mélatonine augmente avec l'allongement de la durée de la nuit dans le nycthémère. Cette augmentation pourrait être un indicateur biologique de la transition de l'été vers l'automne / hiver. A l'inverse, une diminution de l'amplitude de la sécrétion nocturne de mélatonine indiquerait la transition de l'hiver vers le printemps / été.

Les noyaux paraventriculaires contiennent également des neurones autonomes qui donnent un signal de temps à l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ainsi qu'à différents organes hormono-sécrétants. Ces systèmes peuvent ainsi être régulés selon une alternance jour-nuit.

Il existe également des synchroniseurs non-lumineux. Leur influence est significative même si elle est moindre que celle de l'alternance lumière/obscurité. Parmi ceux-ci figurent l'exercice, les repas, la température corporelle, le travail et les rythmes sociaux.

Il est à présent démontré que de multiples horloges endogènes dites « secondaires » sont réparties dans les organes périphériques et peut-être dans chaque cellule de l'organisme (5). En conditions normales, chaque organe a son propre rythme circadien spécifique qui est synchronisé par l'horloge maîtresse des NSC.

La majorité des fonctions physiologiques et comportementales de l'homme est rythmiques. C'est le cas par exemple les rythmes de sécrétions hormonales (prolactine, corticotrophine, cortisol, hormone de croissance, mélatonine), du rythme veille-sommeil, de la température centrale, de la fonction thyroïdienne, du débit urinaire et de la réactivité des fibres musculaires bronchiques. Ces rythmes permettent à l'organisme de synchroniser ses systèmes internes et d'anticiper les fluctuations périodiques de son environnement afin de les appréhender de façon optimale.



**Figure 1 : Le système circadien**

D'après Paul Pévet, poster Encéphale (2007)

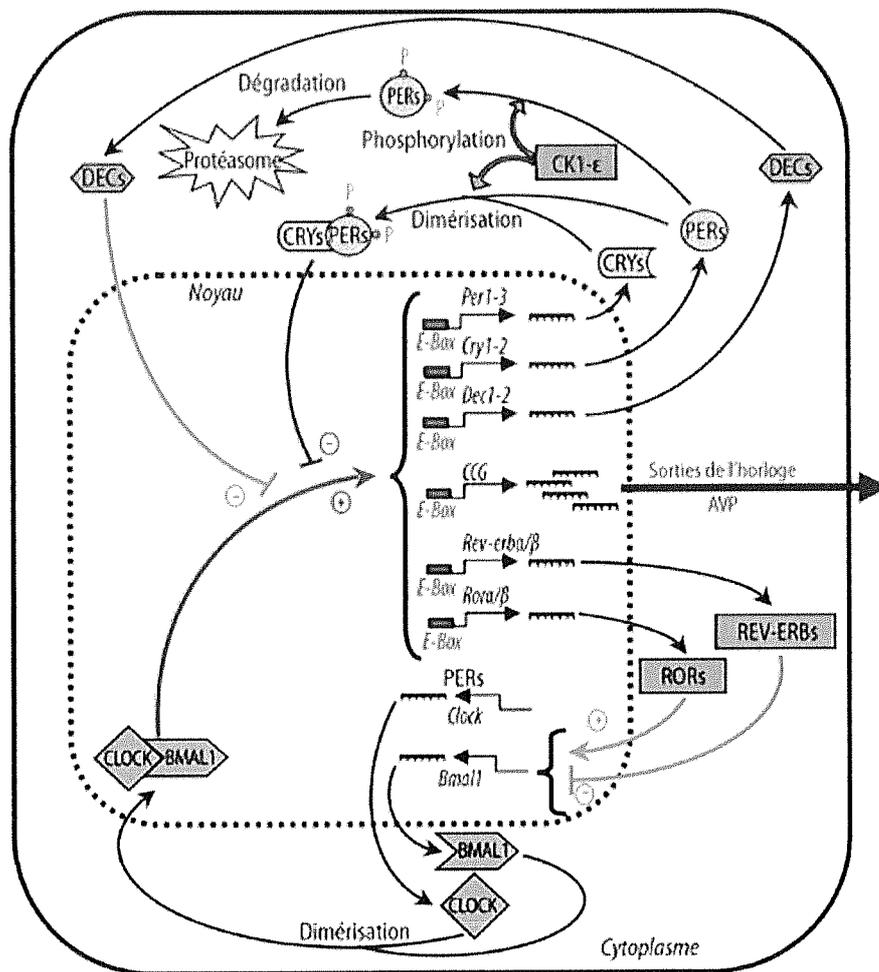
#### 2.1.4. Génétique

De nombreux complexes moléculaires impliqués dans les rythmes circadiens ont été découverts chez l'homme. La machinerie cellulaire régulant notre horloge interne, dont une part importante relève des NSC, est sous influence génétique. Cette influence prend la forme d'un réseau complexe impliquant de multiples gènes et autorégulé par plusieurs boucles de rétrocontrôle transcriptionnelles et traductionnelles. Ce système génétique de l'horloge biologique est lui-même circadien et s'exprime spontanément sur une période de 24h environ.

Parmi ces gènes de l'horloge, on retrouve les gènes de période (*per1*, *per2*, *per3*), les gènes *circadian locomotor output cycles kaput* (*CLOCK*), les gènes cryptochromes (*Cry1*, *Cry2*) et le *brain and muscle ARNT-like-1* (*bmal1*) (13). Les protéines encodées par ces gènes font partie des activateurs et suppresseurs de gènes de la boucle autorégulatrice circadienne.

Les facteurs de transcription des gènes *CLOCK* et *BMAL1* occupent une place clef dans la régulation de l'horloge endogène. Leurs protéines *CLOCK* et *BMAL1* s'hétérodimérisent, se lient à des régions promotrices, activant ainsi l'expression d'autres gènes circadiens, notamment *PER* et *CRY*. Les transcrits protéiques *PER* et *CRY* forment à leur tour un hétérodimère capable d'inhiber la transcription induite par *CLOCK/BMAL1* et inhibent ainsi leur propre expression par rétroaction négative. Le complexe *PER-CRY* est ensuite dégradé et le complexe *CLOCK-BMAL1* peut activer un nouveau cycle de transcription. Dans une seconde boucle, les hétérodimères *CLOCK-BMAL1* activent la transcription de récepteurs nucléaires orphelins liés à l'acide rétinoïde : *REV-ERB* et *ROR*. Après un retour dans le noyau, les protéines *ROR* et *REV-ERB* régulent à leur tour la transcription du gène *BMAL1* en se liant à des séquences spécifiques localisées sur son promoteur : *ROR* active alors que *REV-ERB* réprime la transcription du gène *BMAL1*.

Ce cycle de transcription s'accomplit sur une période d'environ 24h. L'expression *BMAL1* atteint son pic pendant la nuit biologique à l'opposé de celui de *PER* qui survient pendant le jour biologique. Elle est observée au niveau des NSC, mais aussi au sein des noyaux paraventriculaires, de la glande pinéale et de multiples organes périphériques.



**Figure 2 : Gènes circadiens**

D'après E. Challet et al., (2009)

### 2.1.5. Différences individuelles des rythmes biologiques et leur évaluation

Les rythmes biologiques endogènes peuvent différer de plusieurs façons d'un individu à un autre. Afin de pouvoir étudier de façon la plus objective possible ces variations, plusieurs outils d'évaluation sont à notre disposition.

Chaque personne a, par exemple, sa propre période endogène réglée par son horloge biologique propre. Ce rythme avoisine les 24h mais peut varier de 23h30 à 24h30 environ. Environ 75% de la population générale aurait une période endogène supérieure à 24h et

environ 25% une période inférieure à 24h (14). C'est l'entraînement par les synchronisateurs externes qui permet à chacun de rester synchronisé sur l'alternance jour-nuit.

Conséquence probable de ces variabilités d'horloge interne, certains individus ont un chronotype « du matin », d'autres « du soir ». Une partie importante de la population présente un chronotype « intermédiaire ». L'échelle composite de matinalité (*composite scale of morningness* ou CSM en anglais) permet d'évaluer si un individu a un chronotype plutôt matinal ou plutôt vespéral (Annexe 1). Les « matinaux » ont tendance à se coucher tôt, à se lever tôt et à être plus efficaces en début de journée. Les « vespéraux » ont tendance à se coucher et à se lever plus tard et à être plus efficace en 2<sup>ème</sup> partie de journée. Ces différences semblent déterminées par des facteurs physiologiques et non par des facteurs psychologiques ou sociaux. En témoignent les différences significatives entre les types matinaux et vespéraux en terme de courbe de température corporelle, de sécrétion de cortisol et de sécrétion de mélatonine (15) (16) (17).

Certains événements peuvent avoir un impact sur les rythmes de vie habituels d'un individu (coucher tardif inhabituel, réveils nocturnes, vols transméridiens, travail de nuit ou posté...). Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres à ces écarts. Leur horloge biologique est peut-être plus fragile et moins adaptable que la moyenne. L'inventaire du type circadien (*chronotype inventory* ou CTI en anglais) permet d'évaluer cette fragilité en deux axes (Annexe 2). Le premier axe évalue la stabilité des habitudes de sommeil et donne un score de flexibilité/rigidité. Les sujets rigides sont moins capables d'aller se coucher tôt et de dormir à des horaires inhabituels que les sujets flexibles. Le second axe évalue l'amplitude des rythmes et donne un score de languidité/vigueur. Les sujets languides ont des difficultés à lutter contre la somnolence et se sentent léthargiques après une nuit courte.

Le domaine du sommeil et celui des rythmes biologiques sont à la fois distincts et extrêmement liés. Il est rare qu'une dérégulation des rythmes biologiques ne s'accompagne pas de perturbations de la qualité ou de l'architecture du sommeil.

L'examen de référence pour l'évaluation du sommeil est la polysomnographie. Cette technique permet l'enregistrement continu de plusieurs paramètres. Elle comprend entre autres des mesures d'électro-encéphalographie, d'électro-oculographie, d'électro-myographie des membres supérieurs et inférieurs. Les différentes phases du sommeil peuvent alors être identifiées et quantifiées.

L'actigraphie est de réalisation moins contraignante que la polysomnographie. Elle est réalisée par le simple port par le patient d'un bracelet au poignet. Ce bracelet est équipé d'un

accéléromètre qui permet de mesurer l'activité diurne, les temps de sommeil et les niveaux d'activité nocturne.

## 2.2. Troubles bipolaires

Ce chapitre rappelle quelques généralités sur les troubles bipolaires. Dans notre bref historique, nous insistons sur la mise en évidence à travers le temps des formes saisonnières des troubles bipolaires. Nous abordons ensuite l'évolution des classifications avant de rappeler quelques données épidémiologiques. Enfin nous abordons certaines des principales hypothèses physiopathologiques actuelles des troubles bipolaires.

### 2.2.1. Historique

La manie et la mélancolie ont été décrites dès l'Antiquité. Le terme de mélancolie vient de la théorie des humeurs d'Hippocrate et signifie bile noire en grec ancien. D'après cette théorie, issue du *Corpus Hippocraticum*, la bile noire, issue de la rate, était associée à un état de repli, de grande tristesse et d'anxiété allant jusqu'au désespoir. Hippocrate s'intéressait déjà à la saisonnalité de ce trouble et affirmait que l'automne était la saison la plus pourvoyeuse de mélancolies.

Dans l'Antiquité, la manie correspondait à des tableaux plus polymorphes. Des épisodes d'agitation ou de délire de symptomatologie très variable étaient alors retrouvés sous cette appellation.

La mélancolie et la manie étaient considérées comme deux entités distinctes jusqu'au 1er siècle après J.C.. Arétée de Cappadoce y décrit pour la première fois la succession de la manie et de la mélancolie chez un même patient : « La mélancolie [...] me paraît être un commencement de manie [...]. Les malades restent taciturnes, tristes, abattus, et cela sans raison [...]. Bientôt ils prennent leurs propres rêves pour des choses vraies, terribles, évidentes [...]. Puis un moment après ils deviennent prodiges, généreux, de la plus grande libéralité. » (18).

#### 2.2.1.1. Début de la psychiatrie moderne

Auteur des premières classifications françaises, Jean-Etienne Esquirol (1772-1840) a remplacé le terme de mélancolie, dont le sens s'était quelque peu perdu avec le temps, par

celui de « lypémanie » (lype signifiant tristesse en grec ancien). Il s'est intéressé à la saisonnalité du trouble et établit par une approche statistique des pics d'incidence des épisodes dépressifs et maniaques. Selon lui : « Le printemps [...] est la saison la plus favorable à la guérison des lypémaniques, tandis que la lypémanie s'exaspère ordinairement pendant l'automne et l'hiver. » (19). Son maître Pinel décrivait déjà l'influence des saisons sur les épisodes maniaques.

Willem Griesinger (1817-1868), psychiatre et interniste, fut l'un des fondateurs d'une psychiatrie scientifique en Allemagne. Il affirmait dans son *Traité des Maladies Mentales* que : « les pathologies mentales sont des pathologies cérébrales ». Il a décrit le processus d'alternance des épisodes dépressifs et maniaques comme un « cercle ». Ses analyses statistiques ont retrouvé, comme celles d'Esquirol, ce caractère saisonnier des récurrences.

Au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle en France, Jean-Pierre Falret et Jules Baillarger se sont intéressés tous deux à cette maladie. Falret appelait « folie circulaire » l'affection consistant en la répétition régulière d'épisodes maniaques, mélancoliques avec un possible intervalle libre quand Baillarger parlait de « folie à double forme ». Les deux hommes se disputèrent alors la paternité de la découverte de la maladie.

Au fil de son étude des troubles mentaux, Emil Kraepelin (1856-1926) a rassemblé progressivement la dépression, la manie et les états mixtes dans la même catégorie diagnostique. Il les regroupa sous le terme de « folie maniaco-dépressive » en 1899, dans la 6<sup>ème</sup> édition de son traité de psychiatrie où apparut également le terme de démence précoce, future schizophrénie (20). Kraepelin précisait que 5% des patients souffrant de folie maniaco-dépressive présentaient une périodicité saisonnière de leur évolution avec dépression en hiver et manie au printemps.

### **2.2.2. Nosographie des troubles bipolaires (21)**

L'extension du concept de maladie bipolaire, les difficultés à définir avec précision le champ de la maladie maniaco-dépressive ont abouti à l'abandon de cette catégorie dans les classifications récentes au profit de la catégorie « troubles bipolaires ».

L'appellation « trouble bipolaire » apparaît pour la première fois dans les classifications des troubles psychiatriques en 1980 avec le *Manuel diagnostique et statistique des troubles*

mentaux DSM-III (22). Dans la *Classification Internationale des Maladies* (CIM), le « trouble bipolaire » apparaît plus tard, en 1992, à la parution de la CIM-10 (23).

### 2.2.2.1. Dans le DSM

La troisième version du DSM constitue un tournant important dans les classifications psychiatriques. La dichotomie psychose-névrose y est abandonnée. L'approche du DSM consiste à regrouper les troubles mentaux par leurs caractéristiques communes et à les définir à l'aide de critères diagnostiques explicites. C'est une approche critériologique, par opposition à l'approche prototypique où les troubles sont explicités dans un paragraphe descriptif.

Dans le DSM-III, les troubles bipolaires appartiennent à une catégorie appelée « troubles affectifs » où ils sont regroupés notamment avec les troubles dépressifs. Un diagnostic de trouble affectif complet repose sur la présence de tous les critères diagnostiques pour un épisode maniaque ou pour un épisode dépressif. La présence d'un épisode maniaque dans les antécédents donne le diagnostic de trouble bipolaire.

Dans la révision du DSM-III de 1983, l'appellation « troubles affectifs » est remplacée par celle de « troubles de l'humeur ». Au sein de cette catégorie, troubles bipolaires et dépressifs sont séparés. Les troubles bipolaires sont subdivisés en trouble bipolaire, cyclothymie et trouble bipolaire non spécifié.

Cette révision introduit également des spécifications (*specifiers*) parmi lesquels figure le « caractère saisonnier » du trouble. Ce « caractère saisonnier » persistera au fil des versions du DSM sous cette forme de spécification.

Dans le DSM-IV, troubles bipolaires et dépressifs restent groupés dans les troubles de l'humeur. Les critères permettant de définir un épisode maniaque évoluent. Il faut la présence de 3 symptômes caractéristiques parmi 7 persistant pendant 1 semaine au moins. Il faut également une altération marquée du fonctionnement. Pour l'épisode hypomaniaque, la durée minimale des symptômes passe à 4 jours et ils doivent entraîner des modifications indiscutables du fonctionnement.

Les troubles bipolaires sont divisés en trouble bipolaire de type 1 en cas d'antécédent d'au moins un épisode maniaque et de trouble bipolaire de type 2 en cas d'antécédent d'épisode seulement hypomaniaque.

La révision DSM-IV-TR apparaît en 2000. Il ne modifie ni la classification ni les critères diagnostiques des troubles bipolaires.

Dans le DSM-V, les troubles bipolaires sont réunis dans la catégorie « troubles bipolaires et troubles connexes », dans le chapitre C. Ils sont dorénavant séparés des troubles dépressifs qui figurent dans le chapitre D.

Le chapitre C comprend 6 catégories : trouble bipolaire I, trouble bipolaire II, trouble cyclothymique, trouble bipolaire associé à une autre affection médicale, trouble bipolaire dû à un abus de substance et trouble bipolaire non classé ailleurs. Les critères diagnostiques n'ont que très peu été modifiés par rapport au DSM-IV. La forme mixte disparaît au profit de la spécification « avec caractéristiques mixtes » qui peut être appliquée à tout épisode dépressif, hypomaniaque ou maniaque.

#### **2.2.2.2. Dans la CIM**

Dans la CIM-9, publiée en 1979, les troubles psychiatriques étaient encore caractérisés selon la dichotomie névrose-psychose. Les troubles bipolaires étaient catégorisés parmi les « psychoses affectives ». Il s'agissait d'une classification uniquement de type prototypique (troubles décrits sous forme de paragraphes).

Les choses changent avec la CIM-10 parue en 1992. La classification est publiée dans plusieurs versions de complexité croissante pour s'adapter aux soins généraux de « première ligne » aussi bien qu'à la pratique clinique spécialisée, à la recherche et à l'enseignement. Elle comporte une version prototypique et une version critériologique. L'appellation « troubles bipolaires » y est introduite. Ces troubles sont regroupés dans le chapitre intitulé « troubles de l'humeur ». Les épisodes isolés, dépressif ou maniaque sont distingués des troubles bipolaires et des autres troubles à épisodes multiples.

Les épisodes dépressif, maniaque ou hypomaniaque sont différenciés selon trois degrés de sévérité : léger, moyen ou sévère. Ils peuvent être décrits comme « avec symptômes psychotiques » ou « sans symptômes psychotiques ».

La CIM-11 doit paraître en 2015. Elle pourrait revenir à une approche uniquement prototypique. Les critères définissant les TBP ne devraient que peu ou pas changer.

### 2.2.3. Quelques données d'épidémiologie

De façon générale, les études épidémiologiques retrouvent des prévalences variables des maladies en fonction de leur méthodologie, des outils diagnostiques retenus, de la population étudiée et des taux de réponses aux enquêtes. Pour les troubles bipolaires, les résultats peuvent varier selon les études de 1% à 5% (24).

Une grande étude épidémiologique parue en 2011 dans *Archives of General Psychiatry* (25) a été menée sur plus de 60 000 personnes en Europe, aux Etats-Unis et en Asie. La prévalence sur la vie entière des troubles du spectre bipolaire était de 2,4% dont 0,6% de TBP-1, 0,4% de TBP-2 et 1,4% de troubles bipolaires sub-syndromiques (en anglais, TBP NOS pour *non otherwise specified*).

Le sex-ratio est voisin de 1 chez les patients souffrant de troubles bipolaires (25).

Le TBP apparaît chez l'adulte jeune, entre 17 et 40 ans avec un âge de début moyen de 18 ans pour le TBP de type 1 et de 20 ans pour le TBP de type 2 (25).

Plus de 90% des patients ont des récurrences. Les récurrences dépressives sont plus de 2 fois plus fréquentes que les récurrences maniaques (26).

Le TBP est associé à une surmortalité, à une morbidité importante et des co-morbidités. Le risque de suicide est 15 fois plus élevé que dans la population générale. 25 à 60% des patients font au moins une tentative de suicide dans leur vie et 4 à 19% des patients en décèdent (27). Le risque de mortalité naturelle prématurée est presque doublé par rapport à la population générale (28).

La morbidité est également très importante. Les patients bipolaires souffrent pendant un cinquième de leur vie des épisodes thymiques. De plus, il existe une co-morbidité psychiatrique dans 75% des cas. Les co-morbidités les plus fréquentes sont les troubles anxieux et les addictions (25). Le champ professionnel est également atteint avec une moins bonne évolution professionnelle, un surcroît de chômage et un absentéisme (29). Dans le domaine socio-affectif, on trouve deux fois plus de célibat et 4,5 fois plus de divorce que dans la population générale (25).

## 2.2.4. Hypothèses physiopathologiques des troubles bipolaires (21)

Dans cette partie, nous présentons brièvement les principales voies d'étude actuellement développées dans la physiopathologie des troubles bipolaires.

Nous présentons ces pistes de recherche de façon séparée pour des raisons de clarté. Cependant, elles sont souvent profondément intriquées et interdépendantes. Ainsi par exemple, les anomalies neurodéveloppementales peuvent tout à fait avoir des fondements génétiques etc.

A ce stade, nous omettons volontairement les hypothèses chronobiologiques qui font l'objet d'une partie consacrée dans la suite de notre travail.

### 2.2.4.1. Vulnérabilité génétique

La part de l'hérédité dans le développement des troubles bipolaires est connue de longue date. Falret l'avait déjà identifiée comme un facteur clé de la « folie circulaire ». De nombreuses études ont depuis apporté la preuve de cette implication génétique dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires.

Les études de jumeaux permettent d'estimer la part de la composante génétique dans le développement d'une maladie. Dans les troubles bipolaires, ces études montrent un taux de concordance de 40% chez les jumeaux homozygotes contre 5% chez les jumeaux hétérozygotes (30) (31). Ces résultats permettent d'estimer la part génétique de la maladie entre 60% et 80% (32). La contribution de l'environnement serait alors d'environ 20 à 40%.

Malgré l'identification précoce de cette composante génétique importante, l'identification de gènes de vulnérabilité précis est complexe. En effet, la transmission génétique de la maladie est très loin d'un modèle mendélien. Il n'existe pas un seul gène responsable mais probablement une combinaison de plusieurs gènes associée à l'influence des facteurs environnementaux.

Les premières études génétiques sur les troubles bipolaires reposaient sur les stratégies de gènes candidats. Dans ce type d'étude, les chercheurs partent de l'hypothèse qu'un gène précis peut être impliqué dans le développement de la maladie. Ils cherchent alors à identifier ses variations entre un groupe de patients et un groupe témoin pour valider ou infirmer leur hypothèse. L'exemple le plus étudié dans les troubles bipolaires est le gène *SLC6A4* codant

pour le transporteur plasmique de la sérotonine. Les études menées sur ce gène candidat ont montré des résultats mais qui n'étaient pas toujours répliqués d'une étude à l'autre. Une grande méta-analyse agrégeant ces études montrait un effet significatif. Le risque de TBP était augmenté de 1,12 fois chez les individus porteurs de l'allèle court du gène.

Des avancées importantes ont eu lieu depuis concernant les techniques d'analyse génétique. Les études d'association pangénomiques (*genome-wide association studies* ou GWAS en anglais) permettent des approches sans hypothèse a priori. Des centaines de milliers de polymorphismes sont étudiés sur tous les chromosomes et les fréquences de leurs allèles sont comparées entre les populations de sujets avec un trouble bipolaire et des populations témoins. Ces études requièrent d'étudier un grand nombre de sujets et doivent être impérativement répliquées sur des populations indépendantes.

Deux gènes ressortent d'une de ces études réalisées sur 7 481 patients et 9 250 témoins (33). Il s'agit du gène CACNAC1C codant la sous-unité alpha d'un canal calcium voltage-dépendant de type L et ODZ4, une protéine de surface qui pourrait jouer un rôle dans le signalement membranaire des neurones et leur organisation. L'augmentation du risque de TBP en présence d'un de ces facteurs de vulnérabilité est relativement faible (1,12 à 1,14 fois plus que la population générale) mais significative.

Une autre stratégie d'analyse génétique est l'évaluation de certains remaniements chromosomiques. Il s'agit d'étudier les délétions ou les duplications de fragments plus ou moins grands du génome appelés en anglais *copy number variants* ou CNV. Ces études ont montré des résultats intéressants dans les troubles du spectre autistique et dans la schizophrénie mais pas encore de résultats majeurs dans les TBP.

#### **2.2.4.2. Aspects neurodéveloppementaux**

Les hypothèses neurodéveloppementales consistent à considérer que les troubles bipolaires soient au moins en partie dus à des altérations des processus de la formation et de la maturation du système nerveux. Ces altérations pourraient se produire lors de phases très précoces comme le développement embryonnaire ou peut-être plus tardives, jusqu'à l'adolescence et la formation du cerveau adulte.

Ce modèle est déjà le modèle physiopathologique de référence pour la schizophrénie. Ce n'est que plus récemment qu'un modèle similaire a été proposé pour les troubles bipolaires (34).

Différentes données viennent étayer l'hypothèse d'une composante neurodéveloppementale dans les troubles bipolaires. Certains facteurs de vulnérabilité associés à des troubles neuropsychiatriques « neurodéveloppementaux » ont été retrouvés également chez les patients bipolaires. Il s'agit aussi bien d'anomalies morphologiques mineures, de facteurs génétiques et épigénétiques, que d'anomalies mises en évidence par imagerie cérébrale.

Sont ainsi associés au TBP :

- Des variants de gènes impliqués dans le développement du système nerveux central (35) (36) (37).
- Des anomalies morphologiques mineures (du palais, de la langue, de l'écart entre 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> doigts) (38)
- Des anomalies des dermatoglyphes (39)
- De troubles cognitifs pré-morbides (mémoire de travail, fonctions exécutives) (40)
- D'anomalies de la morphogenèse cérébrale précoce (41)

### **2.2.4.3. Hypothèses immuno-inflammatoires**

De nombreuses pathologies sont associées de façon significative aux troubles bipolaires et nombre de ces comorbidités ont une composante inflammatoire (comme les troubles cardio-vasculaires) ou auto-immune (comme la sclérose en plaques, les dysthyroïdies ou le diabète). Ceci a suggéré aux chercheurs l'existence d'une cause auto-immune aux troubles bipolaires.

Il existe une surmortalité des patients bipolaires indépendamment du risque suicidaire (42). La mortalité cardio-vasculaire est 1,5 à 2,5 fois plus élevée chez les patients bipolaires comparativement à la population générale (43) (28). Cette association reste significative après avoir contrôlé les cofacteurs suivants : comportementaux (tabagisme, activité physique, habitudes alimentaires, obésité), fonctionnement psychosocial (niveau d'éducation, revenu, activité) et exposition médicamenteuse. L'inflammation pourrait être un facteur commun aux pathologies cardiovasculaires et aux TBP. Une élévation de certaines cytokines pro-

inflammatoires ainsi que la CRP (*C-reactive protein*) sont retrouvées associées aux TBP et sont par ailleurs connues pour leur effet pro-athérogène.

Les processus auto-immuns pourraient débiter avant même le déclenchement du trouble bipolaire. Cette hypothèse est étayée par le fait qu'il existe chez les apparentés des patients une augmentation du risque de pathologies auto-immunes comme la sclérose en plaques, les thyroïdites, le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. Ces constatations incitent les chercheurs à explorer de façon poussée les hypothèses immuno-inflammatoires.

De multiples anomalies du système immunitaire ont été retrouvées dans les épisodes aigus et également pendant les phases d'euthymie. Ces anomalies concernent par exemple la CRP, les taux d'interleukines (en particulier IL-6), les taux de chémokines et des dérégulations de l'axe cortico-hypothalamo-hypophysaire. Certaines de ces associations sont robustes et ont pu être répliquées comme l'élévation des taux d'interleukine-6. Les conséquences de ces processus inflammatoires sur le système nerveux des patients n'est pas claire à l'heure actuelle. Certains auteurs postulent que les cascades moléculaires de l'inflammation puissent entraîner la synthèse de seconds messagers comme les prostaglandines ou les dérivés oxydés. Ces seconds messagers sont notamment incriminés dans certaines pathologies neurologiques (sclérose en plaques, processus de démyélinisation, maladie d'Alzheimer...).

Des éléments de pharmacologie viennent également étayer l'hypothèse immuno-inflammatoire. C'est entre autres le cas de l'amélioration de l'efficacité thérapeutique de certains traitements antidépresseurs ou thymorégulateurs par l'adjonction d'anti-inflammatoires : aspirine (44) et inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2 (45).

Parmi les nouvelles voies de recherche dans les TBP figure l'hypothèse de l'implication des *human endogenous retrovirus* (HERV). Ces virus représentent 8% du génome et peuvent se transmettre d'une génération à l'autre par les gamètes. Ils possèdent une transcriptase inverse leur permettant d'intégrer leur génome dans l'ADN de la cellule hôte. Ils peuvent alors utiliser la machinerie cellulaire pour se multiplier. Plusieurs études ont identifiés une association du type HERV-W dans la schizophrénie (46). De nouvelles données laissent envisager une association similaire dans les TBP (47) (48). La réactivation des séquences ADN de ces rétrovirus se ferait au gré d'infections récentes. Ces virus pourraient être impliqués de plusieurs façons dans la genèse des troubles bipolaires. L'activation et l'intégration du

génomique viral à un stade précoce du développement pourraient avoir des conséquences sur le développement du système nerveux. Les protéines d'enveloppe synthétisées suite à l'intégration du génome viral sont à l'origine d'une inflammation chronique qui pourrait induire une neurotoxicité.

#### 2.2.4.4. Traumatismes affectifs dans l'enfance

Si la composante génétique des troubles bipolaires est solidement démontrée, celle-ci ne peut les expliquer complètement. Nous avons vu qu'elle était estimée à 60 à 80% par les études de jumeaux. Vingt à 40% resteraient alors dus à des facteurs environnementaux. Ces facteurs de risque restent encore largement méconnus mais les stress vécus de l'enfance à l'âge adulte représentent des candidats plausibles.

Les patients atteints de troubles bipolaires ont vécu plus de traumatismes affectifs que les patients atteints de troubles unipolaires de l'humeur. Ce serait le cas pour 51% d'entre eux. Les traumatismes les plus fréquents seraient les abus émotionnels (37%), devant les abus physiques (24%), la négligence émotionnelle (24%) et les abus sexuels (21%). Un tiers des patients a été exposé à deux types de traumatismes ou plus (49).

L'interprétation de ces données doit être prudente. Il existe plusieurs biais méthodologiques potentiels. L'interprétation des associations retrouvées ne peut être faite de façon seulement linéaire ou causale. En effet certains troubles comportementaux précoces liés à des prodromes de la maladie pourraient induire en partie des attitudes parentales dysfonctionnelles. De plus, du fait de la part génétique importante de la maladie, les parents ont une chance plus élevée de présenter eux-mêmes des troubles qui pourraient favoriser le risque d'abus émotionnel.

De nombreuses études suggèrent que ces traumatismes puissent aggraver l'expression clinique de ces troubles de façon significative. Les antécédents de traumatismes dans l'enfance sont associés entre autres à un âge de début plus précoce de la maladie, une plus grande fréquence des conduites suicidaires (49), des mésusages de toxiques (50)... Ces données ont pu être répliquées dans plusieurs échantillons de patients (51).

Les mécanismes physiopathologiques qui pourraient lier ces traumatismes aux troubles bipolaires sont encore méconnus. Etant donné leur âge de survenue précoce dans la vie, ces

traumatismes pourraient avoir des conséquences neurodéveloppementales en interférant avec la maturation du système nerveux central et en modifiant certains mécanismes de réponse affective. Des mécanismes épigénétiques pourraient également entrer en jeu.

Les traumatismes de l'enfance semblent associés aux troubles bipolaires. Il est cependant impossible aujourd'hui de conclure de façon formelle à leur rôle de facteur favorisant. La littérature manque encore notamment d'études cas-témoin pour étayer ces théories. Leur action aggravante est par contre tout à fait identifiée.

## **2.3. Troubles bipolaires et rythmes circadiens**

### **2.3.1. Phénotypes circadiens comportementaux**

L'étude des marqueurs des rythmes circadiens dans les troubles bipolaires est complexe à réaliser. En plus des difficultés techniques liées à ces mesures, il faut prendre en considération les variations de l'état thymique des patients (euthymie, épisode maniaque ou dépressif). C'est seulement ainsi que l'on peut tenter de distinguer les caractéristiques circadiennes « trait » (indépendantes de l'humeur) des caractéristiques « état » (variables en fonction de l'humeur). Ce sont les caractéristiques « état » qui nous intéressent le plus dans l'étude des interactions physiopathologiques entre troubles bipolaires et rythmes biologiques.

Parmi les caractéristiques « état », on trouve classiquement la réduction du sommeil durant les épisodes maniaques et des insomnies ou hypersomnies avec réveils matinaux précoces au cours des épisodes dépressifs.

Les caractéristiques « trait » sont mesurées chez les patients en période euthymique. L'évaluation par des questionnaires de matinalité (*composite scale of morningness*, CSM) montre un chronotype significativement plus vespéral chez les patients bipolaires par rapport à des sujets témoins (52) en faveur d'un retard de phase circadienne. De la même façon, les horaires des routines sociales mesurés par l'échelle des rythmes sociaux (*social rhythm metric*, SRM) sont chez eux significativement plus tardives (53). Les évaluations qualitatives du sommeil retrouvent également des perturbations cliniquement significatives chez 70% des patients bipolaires (54).

### 2.3.2. Marqueurs circadiens biologiques

La mélatonine est le marqueur de la nuit biologique. En situation normale, son taux augmente pendant la nuit, puis diminue quelques heures avant l'heure du lever. Pendant la journée, elle est normalement quasi-indétectable. Sa synthèse est régulée par les systèmes circadiens endogènes mais est également très sensible à l'exposition lumineuse.

Les patients bipolaires en phase dépressive présentent une diminution de l'amplitude de la sécrétion nocturne de mélatonine par rapports aux contrôles. Ils présentent également une plus forte inhibition de la synthèse de la mélatonine par l'exposition lumineuse.

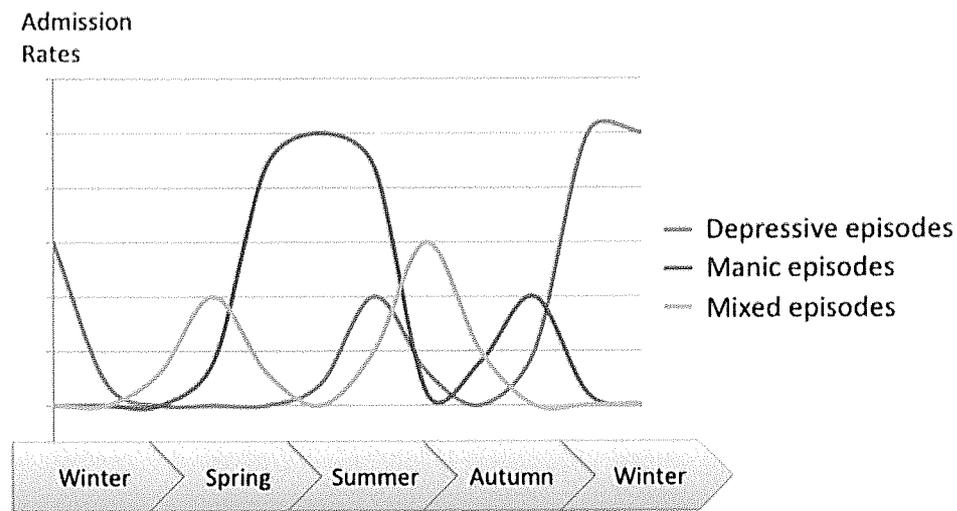
Le cortisol est une hormone dont le profil de sécrétion suit lui aussi un rythme de 24h. Son taux décroît pendant la journée avec un minimum autour de l'heure du coucher puis augmente en seconde partie de nuit pour atteindre un pic peu avant l'heure habituelle de réveil. Les patients bipolaires présentent des taux de cortisol moyens plus élevés en phase dépressive. Le niveau de cortisol nocturne est diminué en phase maniaque. En période euthymique, les patients bipolaires présentent des taux matinaux de cortisol plus élevés.

### 2.3.3. Saisonnalité

La saisonnalité des troubles de l'humeur et en particulier des troubles bipolaires a été souvent remarquée à travers les âges comme nous l'avons souligné dans notre historique. D'Hippocrate à Kraepelin en passant par Pinel ou Griesinger, de nombreux médecins observaient cette propriété.

Aujourd'hui, la saisonnalité des troubles bipolaires peut être quantifiée plus précisément. Les études épidémiologiques retrouvent une saisonnalité chez plus de 20% des patients (1) (2). Celle-ci toucherait préférentiellement les patients souffrant de TBP de type 2 (55).

Dans une méta-analyse récente, Geoffroy et al. dressaient un profil des taux d'admissions hospitalières des patients souffrant de troubles bipolaires par type d'épisode thymique (56).



**Figure 3 : Pics saisonniers des admissions pour épisodes thymiques dans les troubles bipolaires.**

D'après Geoffroy et al. (56)

Dans le DSM IV-TR, la saisonnalité apparaît sous la forme d'un spécificateur défini par quatre critères (Annexe 3) :

- A. Une histoire de récurrences dépressives, hypomaniaques ou maniaques à un moment précis de l'année,
- B. Des rémissions complètes ayant lieu également à un moment précis de l'année,
- C. Au cours des deux dernières années, présence d'au moins deux épisodes thymiques caractérisés montrant une temporalité saisonnière. Absence d'épisodes non saisonniers de cette polarité
- D. Les épisodes saisonniers dépressifs, hypomaniaques ou maniaques sont nettement plus nombreux que les épisodes non saisonniers s'étant produit au cours de la vie de l'individu.

On ne sait pas précisément à ce jour pourquoi certains patients ont des récurrences thymiques rythmées par les saisons. Cependant cette observation renforce l'hypothèse du rôle des rythmes biologiques dans la physiopathologie des troubles bipolaires.

#### 2.3.4. Polysomnographie et actigraphie

Les études de polysomnographie retrouvent plusieurs perturbations du sommeil chez les patients bipolaires (57). Chez les patients bipolaires en phase dépressive, on constate une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal, une augmentation de la durée de sommeil paradoxal et des perturbations de la continuité du sommeil par rapport aux sujets sains. En phase maniaque, on constate également une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal et une augmentation de sa durée ainsi qu'une réduction de la durée totale de sommeil avec en particulier une diminution nette du sommeil lent profond. En période de rémission, les éveils nocturnes sont plus fréquents que chez les sujets sains.

L'actigraphie, par sa simplicité d'utilisation, représente un outil de choix pour étudier le sommeil des patients bipolaires. Cette technique a permis de mettre en évidence un résultat inattendu chez les patients bipolaires en phase maniaque : l'augmentation de la quantité de sommeil diurne (58). Ce résultat pourrait être la conséquence de la diminution du sommeil total et notamment lent profond retrouvée en polysomnographie.

En période euthymique, des perturbations du sommeil ont également été retrouvées : une durée de sommeil plus longue, une activité diurne diminuée ainsi qu'une plus grande variabilité des rythmes veille/sommeil (54) (53) (59).

#### 2.3.5. Gènes circadiens

Les nombreuses anomalies des rythmes circadiens associées aux troubles bipolaires orientent la recherche vers la piste d'une altération des gènes circadiens. Plusieurs études ont suggéré des associations entre les troubles bipolaires et des gènes circadiens, en particulier les gènes *CLOCK*, *TIMELESS*, *ARNTL1*, *REV-ERB $\alpha$*  (*NR1D1*) et *PER3* (60) (61) (62).

Certains polymorphismes de gènes circadiens ont été associés à des formes spécifiques de troubles bipolaires. Ainsi trois gènes circadiens différents ont pu être associés à des formes à début précoce et un autre gène à des formes à récurrences plus rapprochées avec retard à l'endormissement et diminution du sommeil en phase dépressive (63) (64).

### 2.3.6. Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens

Ce modèle repose sur l'hypothèse d'une plus grande vulnérabilité des patients bipolaires à des perturbations de la régularité des rythmes circadiens. L'horloge biologique serait plus fragile chez ces patients. Elle s'adapterait plus difficilement aux changements. Cette fragilité serait certainement d'origine génétique.

Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens repose sur la théorie des *Zeitgebers* sociaux proposée initialement pour unifier les différents modèles étiologiques de la dépression unipolaire (65). Dans ce modèle, les *Zeitgebers*, littéralement « donneurs de temps » permettent de synchroniser les rythmes sociaux à l'inverse des *Zeitstörers*, « perturbateurs de temps » qui les désynchronisent. Ce modèle propose que certains événements de vie puissent perturber les rythmes des patients à un niveau comportemental et biologique, induisant alors des symptômes physiques et psychiques. Par exemple, un patient verra ses rythmes perturbés par un changement de ses horaires de travail, un divorce, la naissance d'un enfant. Ses horaires de sommeil s'en verront alors modifiés, provoquant un changement des rythmes biologiques (augmentation de l'amplitude du cortisol, diminution de celle de la mélatonine). Cette cascade aboutira alors à l'épisode thymique.

Alisson Harvey développe ce modèle dans les troubles bipolaires en soulignant les interactions étroites entre l'axe circadien et l'axe du sommeil (57) (66). Ce modèle intègre susceptibilité génétique, fonctionnement circadien, organisation du sommeil et biochimie des neurotransmetteurs dans la compréhension des dérégulations de l'humeur.

## 2.4. Troubles psychiques et rythmes circadiens

### 2.4.1. Le trouble affectif saisonnier

#### 2.4.1.1. Définition et expression clinique

Trouble affectif saisonnier (TAS) est la traduction française du terme anglo-saxon *seasonal affective disorder* (SAD). Il a été défini dans les années 80 par un groupe issu du *National Institutes of Health* (NIH) mené par le psychiatre Norman Rosenthal. Le TAS représente la pathologie chronobiologique par excellence. La dérégulation des rythmes circadiens semble en être le déterminant clé.

Des changements saisonniers de l'humeur, de l'appétit, du sommeil et des routines de vie se produisent de façon normale chez de nombreux individus sans être pathologique (environ 20% de la population). Si ces variations sont suffisamment sévères pour correspondre aux critères d'un épisode dépressif caractérisé (critères dans l'annexe 4) et se produisent de façon répétée au cours de l'automne et de l'hiver, les critères diagnostiques sont réunis pour conclure à un TAS. La dépression survenant en automne/hiver est suivie d'une rémission complète au printemps.

La symptomatologie dépressive du TAS présente certaines spécificités quand elle est comparée à celle d'un épisode dépressif « classique ». On retrouve fréquemment une hypersomnie, une hyperphagie avec appétence pour les sucres ainsi qu'une prise de poids (67). Ces manifestations sont appelées symptômes végétatifs inversés (car inversés par rapport aux symptômes classiques de la dépression). Les autres symptômes sont moins spécifiques avec une tristesse de l'humeur, une léthargie, une baisse de la libido et une réduction des contacts sociaux. Le signe principal est la sensibilité à la variation de la photopériode liée aux changements de saison.

#### **2.4.1.2. Historique du TAS et de la luminothérapie (68)**

De tous temps, les hommes ont perçu de façon intuitive la relation entre humeur et saisons et l'influence positive que pouvait exercer la lumière sur le moral. C'est notamment la démonstration de cette efficacité de la lumière sur les dépressions hivernales qui a conduit Rosenthal à individualiser le diagnostic de TAS dans les années 80 (67).

Il existait déjà dans l'Antiquité des observations de dépressions saisonnières. Posidonius (4<sup>ème</sup> siècle avant J.C.), Areteus (2<sup>ème</sup> siècle avant J.C.) puis Arétée de Cappadoce (2<sup>ème</sup> siècle après J.C.) remarquaient que la mélancolie apparaissait plus fréquemment à l'automne et décrivaient l'efficacité de la lumière sur les troubles de l'humeur. Areteus écrit ainsi « Que les léthargiques soient couchés en pleine lumière et exposés aux rayons du soleil car c'est l'obscurité qui les rend malades ». Arétée de Cappadoce rapportait quant à lui un cas de dépression traitée par des bains de soleil.

Dans son traité des maladies mentales de 1838, Esquirol écrivait que « les climats et les saisons avaient une influence particulière sur la production de la mélancolie ». Il prescrivit d'ailleurs des voyages au soleil à ses patients souffrant de dépression hivernale. Selon lui, la lumière agirait comme un psychostimulant dans l'inhibition mélancolique de certains patients.

L'effet de la lumière sur les troubles de l'humeur a été décrit de façon récurrente par des psychiatres et d'autres scientifiques au cours du XIXème et du XXème siècle. Le diagnostic de TAS est apparu en 1984 et la lumineothérapie fut reconnue comme traitement en 1989.

### **2.4.1.3. Epidémiologie**

La prévalence du TAS varie beaucoup d'une étude à l'autre, de 0,8% à 9,7%, allant jusqu'à 25% pour le TAS subsyndromique (69). En population générale, dans les climats tempérés, la prévalence du TAS est de l'ordre de 2% à 4% (70). Elle semble augmenter plus l'on s'éloigne de l'équateur (71) mais ce gradient n'est pas retrouvé systématiquement dans d'autres études.

Plusieurs études retrouvent une prévalence plus élevée chez la femme (jusqu'à 4 fois plus) mais ces résultats n'ont pas toujours été répliqués (72). Le trouble débute généralement chez l'adulte jeune.

Dans les populations souffrant de troubles de l'humeur, 10 à 20% présenteraient un trouble saisonnier de l'humeur avec une nette surreprésentation des formes bipolaires.

### **2.4.1.4. Physiopathologie**

Rosenthal a retrouvé des anomalies chronobiologiques chez les patients présentant un TAS (67), notamment des perturbations du sommeil, des changements dans le profil sécrétoire du cortisol et de la mélatonine, une augmentation du minima de la température corporelle nocturne ainsi qu'un retard de phase par rapport au cycle de 24h.

Selon la théorie du décalage de phase proposée par Lewy (73), le TAS serait causé, au moins en partie, par un retard de phase dans les rythmes circadiens et notamment dans le rythme de sécrétion de la mélatonine affectant le cycle veille/sommeil. L'efficacité de la lumineothérapie est un argument pour cette hypothèse car il s'agit du traitement de choix du syndrome de retard de phase.

Ces fragilités ont probablement des fondements génétiques. Certains polymorphismes de gènes circadiens sont associés à une élévation du risque de TAS. Parmi ces gènes figurent NPAS2, Per2, BMAL1 et Per3 (74) (75) (76).

### **2.4.1.5. Classifications**

Rosenthal a initialement défini des critères précis pour le diagnostic de TAS.

Dans la CIM 10, le TAS apparaît dans le chapitre des troubles de l'humeur, au sein du sous chapitre des troubles dépressifs récurrents. L'appellation utilisée est celle de « trouble dépressif saisonnier ».

Le diagnostic de TAS n'apparaît jamais de façon individualisée dans le DSM. Il correspond aux troubles dépressifs caractérisés récurrents auquel s'ajoute le spécificateur « avec saisonnalité » (Annexe 3). Ce spécificateur existe également pour les TBP.

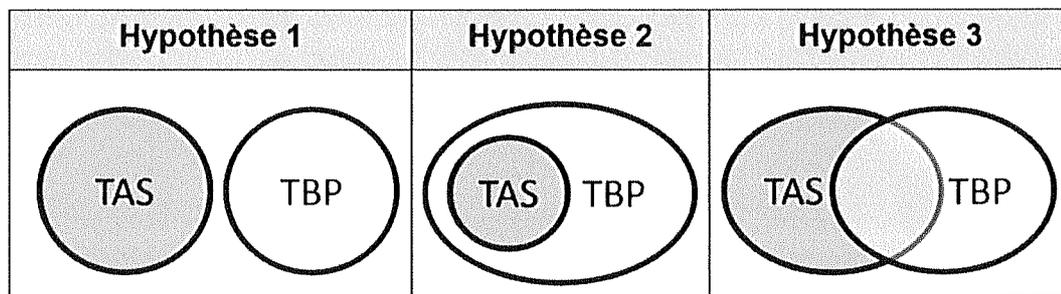
Dans les deux classifications, c'est la temporalité des récurrences qui définit le trouble et non ses spécificités sémiologiques.

### **2.4.1.6. Relation entre troubles bipolaires et trouble affectif saisonnier**

Certains auteurs considèrent ce trouble comme un problème uniquement lié aux rythmes biologiques saisonniers (77). Cependant sa parenté avec le trouble bipolaire est régulièrement questionnée. En effet, différents auteurs, constatent chez une part significative des patients une évolution d'allure hypomaniaque ou maniaque au printemps/été plutôt qu'une simple rémission.

Par ailleurs, nous avons vu que les études épidémiologiques retrouvaient des pics d'incidence saisonniers des épisodes thymiques dans les troubles bipolaires (Figure 3).

La question des relations entre les deux troubles reste encore à éclaircir sur plusieurs plans. S'agit-il de troubles distincts ou de variants cliniques d'un même trouble ? Existe-t-il un continuum entre les deux entités ? Quels en sont les déterminants distincts et partagés au niveau génétique, épigénétique, endocrinologique, neurodéveloppemental etc ?



**Figure 4 : Relation entre trouble affectif saisonnier (TAS) et troubles bipolaires (TBP)**

Nous représentons les différentes relations possibles entre TBP et TAS dans la figure 4. Les données épidémiologiques évoquées jusqu'alors sur l'association fréquente des deux troubles permettent d'exclure l'hypothèse 1 (les deux troubles sont strictement distincts et indépendants).

Rosenthal retrouvait que 17 à 18% des patients souffrant de TAS présentaient des épisodes maniaques ou hypomaniaques au printemps ou en été, avec notamment une réduction du temps de sommeil (67). Faedda retrouve jusqu'à 60% de manie saisonnière (78) et Partonen rapporte une hypomanie estivale de l'ordre de 34% et un fonctionnement hyperthymique fréquent. Selon Rosenthal, ces données justifient que l'on considère le TAS comme une sous-entité des troubles bipolaires (Figure 4, hypothèse 2) ou un trouble de l'humeur à part entière mais fréquemment associé (Figure 4, hypothèse 3).

Les défenseurs d'une distinction des deux diagnostics avec association fréquente (Figure 4, hypothèse 3) ont des arguments pour eux. Les données épidémiologiques favorisent cette hypothèse : le TAS serait présent chez plus de 20% des patients ayant un diagnostic de TBP (1) (2) et un TBP serait présent chez 20% des patients ayant un diagnostic de TAS (79). D'autre part il existe des particularités sémiologiques du TAS par rapport aux TBP (que nous avons décrites précédemment). Par ailleurs, il existe des TAS qui ne répondraient qu'aux critères d'un trouble dépressif récurrent, dont ils représenteraient environ 11% (80), et non à ceux d'un TBP. Enfin les deux troubles disposent de thérapeutiques spécifiques. L'efficacité de la luminothérapie est par exemple bien montrée pour le TAS alors que les

travaux sur son efficacité dans les TBP sont moins nombreux et ne permettent pas de conclure de façon robuste à une efficacité thérapeutique. D'autre part, il n'existe pas d'étude rapportant l'efficacité des traitements régulateurs de l'humeur dans le TAS.

Il est possible que les deux troubles présentent certains facteurs de risque communs ce qui expliquerait la prévalence élevée du TAS chez les patients souffrant de TBP. Ils pourraient d'autre part présenter des facteurs de risque spécifiques ce qui expliquerait les spécificités cliniques, et thérapeutiques. Le TAS pourrait alors représenter un endophénotype des troubles bipolaires. Cette hypothèse, ouvre des perspectives intéressantes. Elle permettrait d'orienter la recherche vers de nouvelles études, en réalisant des protocoles distinguant les TBP saisonniers (avec TAS) des TBP non saisonniers (sans TAS associé). Ceci pourrait permettre notamment d'affiner, les protocoles de recherche génétique en identifiant de nouveaux gènes de susceptibilité spécifiques des TBP avec TAS, des TBP avec TAS ou communs aux deux troubles.

## **2.4.2. Autres troubles liés aux rythmes biologiques**

Les conséquences psychiatriques de la perturbation des rythmes biologiques ne se cantonnent pas aux troubles de l'humeur. De nombreux travaux récents mettent en lumière les liens entre d'autres troubles psychiatriques et les gènes d'horloge ou les types circadiens.

### **2.4.2.1. Addictions**

Les pathologies addictives peuvent être elles aussi favorisées et aggravées par les perturbations des rythmes circadiens. Les études chez l'homme et l'animal indiquent des relations bidirectionnelles significatives entre les systèmes circadiens et l'abus de drogues. Il est largement montré que les addictions perturbent grandement les rythmes biologiques. Il semblerait que certains stupéfiants affectent directement l'horloge biologique centrale (81). Chez l'homme, le chronotype du soir est associé à un risque augmenté de troubles addictifs (82) (83). Chez l'animal, certaines modifications de gènes circadiens (notamment des gènes *PER* et *CLOCK*) sont à des modifications drastiques des comportements face aux opiacés (84). Plusieurs études suggèrent un rôle important des rythmes circadiens dans les circuits de la récompense (85) (86).

### 2.4.2.2. Travail à horaires décalés

Notre société impose dans de nombreux corps de métiers des horaires de travail de nuit, postés, irréguliers ou atypiques. Ces conditions de travail sont relativement bien tolérées par certains mais peuvent être à l'origine d'une souffrance importante pour d'autres. Cette inégalité repose certainement sur la capacité d'adaptation plus ou moins grande de l'horloge biologique.

Ces conditions de travail et leurs conséquences font l'objet de plusieurs travaux de recherche.

Les conséquences de l'intolérance clinique au travail à horaires décalés sont une fatigue persistante non soulagée par les jours de repos, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur et du comportement avec irritabilité, des colères inhabituelles, des difficultés attentionnelles, un sentiment de lenteur et d'inefficacité et des troubles digestifs. Un signe caractéristique est l'usage répété de médicaments hypnotiques (en réalité plus néfastes qu'utiles dans cette indication).

Habituellement, les symptômes régressent totalement et rapidement après un reclassement en travail de jour exclusif (87).

Certains travaux ont montré des différences significatives dans les rythmes circadiens entre les personnes qui ne tolèrent pas les rythmes postés et celles qui les tolèrent. Parmi ces différences, on retrouve par exemple une diminution de l'amplitude du rythme circadien de température corporelle (88).

Il se pourrait même que la désynchronisation systématique des rythmes biologiques due à ces horaires atypiques ait d'autres conséquences sur la santé. Des travaux récents ont montré un lien entre le travail de nuit et le risque de certains cancers et l'OMS a classé en 2010 le travail de nuit dans la liste des cancérigènes probables (89) (90).

### 2.4.2.3. Vols transméridiens (6)

Le décalage horaire lié aux vols transméridiens est à l'origine d'une désynchronisation de l'horloge interne par rapport au rythme nyctéméral dans le lieu d'arrivée. Ainsi un vol vers l'Ouest provoque un retard de phase alors qu'un vol vers l'Est provoque une avance de phase. La perturbation de l'organisation temporelle engendrée peut se traduire chez certains sujets par des symptômes de dyschronisme appelés intolérance au décalage horaire (*jet lag*) (céphalées, troubles gastro-intestinaux, perte d'appétit, insomnie, fatigue généralisée,

irritabilité, diminution des performances, baisse de la vigilance, etc). Chez les personnes prédisposées, la désynchronisation peut même déclencher un épisode affectif, dépressif ou maniaque (91).

#### **2.4.2.4. Syndrome de retard de phase du sommeil**

Le syndrome de retard de phase du sommeil (*delayed sleep phase disorder*) est un trouble fréquent des rythmes circadiens. Il se produit quand l'horloge interne d'un individu a une période sensiblement supérieure à 24h. Il existe un pic de prévalence à l'adolescence ou la période de l'horloge biologique est augmentée de façon physiologique (92). Les individus souffrant de SRPS ont comme symptômes des difficultés d'endormissement à l'heure souhaitée, des difficultés à se réveiller, une somnolence diurne, des performances altérées sauf en fin de journée.

Le traitement de référence en est la lumniothérapie matinale afin de produire une avance de phase et resynchroniser les rythmes sur une période de 24h (93).

#### **2.4.2.5. Syndrome du coucher du soleil (94)**

Le syndrome du coucher du soleil touche les personnes atteintes de démence. Il se manifeste par une augmentation des symptômes neuropsychiatriques comme l'agitation, la confusion, l'anxiété ou l'agressivité en fin d'après-midi et en soirée. Sa prévalence est élevée chez ces patients. On suppose qu'il est lié à une altération des rythmes circadiens, aux facteurs environnementaux et sociaux ainsi qu'aux troubles cognitifs. Il pourrait être dû à la dégénération des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et à une diminution de la sécrétion de mélatonine (95).

Plusieurs traitements peuvent améliorer ces manifestations parmi lesquels la lumniothérapie, la mélatonine, les anticholinestérasiques, les inhibiteurs des récepteurs du N-methyl-D-aspartate, les antipsychotiques et les aménagements environnementaux et comportementaux.

## **2.5. Traitements « chronobiologiques »**

### **2.5.1. Privation de sommeil**

La plus ancienne thérapeutique chronobiologique étudiée est la privation de sommeil. Les différents types de privation de sommeil, privation totale, privation partielle portant sur la deuxième moitié de la nuit, privation sélective en sommeil paradoxal, pourraient ainsi entraîner une réorganisation de l'architecture du sommeil et une resynchronisation des rythmes biologiques (96) (72). L'efficacité de ces méthodes est parfois spectaculaire et d'action très rapide. Cependant, elle n'est habituellement que transitoire.

Dans les troubles bipolaires, certains protocoles de privation de sommeil ont montré une efficacité saisissante. Une étude retrouve 40% à 60% d'amélioration chez des patients bipolaires déprimés. Cependant, les symptômes dépressifs reprennent rapidement après que les patients aient dormi. Par ailleurs le risque de virage maniaque ou hypomaniaque induit par la privation de sommeil est très important comme le montrent plusieurs études (97) (98) (99). Dans l'une d'entre elles, le risque de virage atteignait plus de 10% après une seule nuit de privation totale de sommeil.

Ces inconvénients de la privation de sommeil font que sa pertinence en tant qu'outil thérapeutique de routine est actuellement limitée.

### **2.5.2. Photothérapie**

La photothérapie, ou luminothérapie est le premier traitement chronobiologique à avoir montré une efficacité significative (67) et persistante dans les troubles de l'humeur et en particulier sur le TAS. Elle consiste en l'exposition d'un patient à une stimulation lumineuse à un moment ciblé de la journée. L'hypothèse retenue pour expliquer son efficacité est celle d'une resynchronisation de l'horloge biologique.

Le retard de phase est la problématique la plus fréquemment retrouvée et ce notamment dans le TAS. Dans ce cas, le traitement classique consiste en l'exposition à une lumière d'intensité supérieure à 2500 lux pendant une période allant de 30mn à 2h le matin pour une

période d'une à deux semaines. Il existe généralement une latence de 4 jours environ avant de constater le début de l'efficacité.

Le problème du seuil d'intensité thérapeutique reste posé. En effet certains sujets semblent améliorés avec une intensité lumineuse de seulement 300 lux. De plus des études ont montrés des résultats positifs quel que soit l'horaire d'administration de la photothérapie (100).

Des virages maniaques sous traitement par photothérapie ont été décrits à de multiples reprises (101) (102), parfois chez des patients ayant déjà un diagnostic de trouble bipolaire, parfois révélant ce diagnostic. C'est un argument de plus pour étayer l'effet antidépresseur de la lumniothérapie.

Le temps d'exposition nécessaire constitue une contrainte importante. Il implique par exemple pour le patient un réveil 30mn à 2h plus tôt qu'en temps normal. Par ailleurs, les patients pour qui une lumniothérapie est indiquée et qui souhaitent poursuivre ce traitement à domicile doivent investir dans une lampe spécifique. Ces éléments participent à limiter l'utilisation courante de la photothérapie. Cependant, elle reste disponible et utilisée dans de nombreux services de psychiatrie et de nombreux patients qui en constatent l'efficacité se procure leur matériel. En contrepartie, l'un des grands avantages de ce traitement constitue son excellent profil de tolérance.

### **2.5.3. Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS)**

Développée à partir de 1994 par E. Frank à l'université de Pittsburg, la TIPARS est une forme de psychothérapie s'adressant de façon spécifique aux patients souffrant de troubles bipolaires. Elle est dérivée de la thérapie interpersonnelle (TIP), psychothérapie d'efficacité démontrée dans les épisodes dépressifs caractérisés (103) (104).

Il s'agit d'une psychothérapie brève sur 20 séances. Elle comprend 3 modules principaux : un volet de psychoéducation, une thérapie interpersonnelle adaptée spécifiquement aux troubles bipolaires et une thérapie d'aménagement des rythmes sociaux.

La partie « aménagement des rythmes sociaux » est faite d'éléments cognitivo-comportementaux visant à régulariser les routines quotidiennes des patients. Elle se base sur la théorie des *Zeitgebers* (ou synchroniseurs) sociaux (65) et sur la vulnérabilité démontrée des patients bipolaires aux éléments pouvant perturber leurs rythmes de vie. Elle utilise une évaluation abrégée des rythmes sociaux (traduction française de la social rhythm metric, SRM, (Annexe 5) pour mesurer les rythmes quotidiens. Un des objectifs prioritaires sera alors de les rendre aussi équilibrés et réguliers que possible (105).

Son efficacité clinique est étayée scientifiquement. Notamment par l'étude parue dans les *Archives General of Psychiatry* en 2005 (106) et celle parue dans l'*American Journal of Psychiatry* en 2008 (107).

#### 2.5.4. Les traitements pharmacologiques

De nombreux traitements ont une action sur le sommeil et les rythmes circadiens. Parfois, il s'agit même de leur cible principale comme c'est le cas pour la mélatonine. Hormone sécrétée par la glande pinéale, la mélatonine est un signal de la nuit biologique. La mélatonine exogène est utilisée pour deux de ses effets principaux : la synchronisation des rythmes circadiens et l'induction du sommeil (108). Selon l'heure de son administration, elle peut produire une avance ou un retard de phase (109).

Les mécanismes d'action des traitements régulateurs de l'humeur sont actuellement largement méconnus. Une part de leur effet thérapeutique pourrait relever d'une action sur les rythmes circadiens.

Le lithium, premier des thymorégulateurs, aurait ainsi un effet sur les rythmes en produisant un décalage de phase. Les travaux sur ces décalages n'ont cependant pas toujours homogènes (110). Il est probable que son mécanisme d'action passe par une stabilisation de l'expression des gènes de l'horloge.

Les mécanismes physiologiques d'action du lithium ne sont que partiellement connus. Il est possible qu'une des voies d'action principales soit l'inhibition de l'enzyme *Glycogen Synthase Kinase 3 bêta* (111). Cette enzyme a de multiples rôles dans le développement, la

survie cellulaire, le métabolisme, et représente un composant essentiel de l'horloge circadienne de la plupart des espèces.

L'acide valproïque, pour sa part augmente la quantité de récepteurs à mélatonine dans les cellules gliales (112) et influence l'expression de plusieurs gènes circadiens dans le complexe amygdalien (113).

La fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine provoque une avance de phase du pic de l'activité neuronale des noyaux supra-chiasmatiques (114). Cette avance de phase induite pourrait restaurer les rythmes circadiens dans les épisodes dépressifs (6).

## **2.6. Ce qui reste à explorer**

Les dérégulations circadiennes sont à notre sens, une des composantes clés dans la physiopathologie des troubles bipolaires. Or de nombreuses questions persistent concernant les mécanismes qui régissent cette association.

Nombre de résultats viennent d'études de petits effectifs qui mériteraient d'être répliquées. Il serait intéressant de réaliser des études permettant de corrélérer les génotypes circadiens et les données cliniques (chronotypes, profils hormonaux, actigraphie...). De plus en plus de liens entre trouble bipolaire et gènes ou profils circadiens sont montrés de façon robuste L'état des connaissances reste cependant fractionné. Des ponts manquent pour relier entre elles toutes ces découvertes. Il est encore trop tôt à ce jour pour savoir si les gènes circadiens associés aux troubles bipolaires ont un rôle de facteur de risque, un rôle dans la pathogénèse, ou s'ils déterminent des profils différents de trouble bipolaire.

L'étude du sommeil et des anomalies circadiennes nécessite une méthodologie complexe. Il serait intéressant de réaliser des études longitudinales de grande ampleur incluant des méthodes objectives (actigraphie, polysomnographie, dosage de marqueurs circadiens) et subjectives (questionnaires comportementaux de type circadien...) d'évaluation des rythmes dans les troubles bipolaires. De telles études n'ont pas été encore réalisées à ce jour.

Il existe de nombreux facteurs de confusions dans les études des troubles des rythmes biologiques chez les patients souffrant de troubles mentaux. Il s'agit notamment de la prise de traitements psychotropes. On connaît la propension de certains de ces traitements à modifier l'architecture du sommeil et les rythmes des patients. Les stratégies pour prendre en compte ces biais, ne serait-ce qu'en partie, sont complexes et peuvent nuire à la validité externe des travaux.

Les études qui permettraient de corréler les génotypes des gènes circadiens et les données cliniques (chronotypes, actigraphie, mélatonine...) chez les patients bipolaires manquent, bien qu'un grand intérêt soit porté aux liens entre vulnérabilité génétique et expression circadienne. Le rôle des gènes de l'horloge dans la vulnérabilité génétique aux troubles bipolaires doit encore être clarifié. Sont-ils des modulateurs cliniques ou de véritables facteurs de risques des troubles bipolaires ?

Les modèles chronobiologiques ouvrent la perspective d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les troubles bipolaires. Ils ont déjà permis le développement de traitements spécifiques (comme la TIPARS ou la luminothérapie). On peut espérer que de nouvelles interventions thérapeutiques chronobiologiques puissent venir compléter l'arsenal thérapeutique à notre disposition pour améliorer la qualité de vie et réduire le risque de rechute des patients atteints de troubles bipolaires.

Les liens entre troubles bipolaires, saisonnalité et chronotype ont été très peu étudiés. C'est ce que nous avons voulu faire dans notre travail en explorant les associations entre les troubles bipolaires et de multiples variables chronobiologiques.

Nous sommes intéressés en particulier à la saisonnalité qui pourrait constituer selon nous un endophénotype des troubles bipolaires. Dans cette hypothèse, nous avons cherché à déterminer si les patients ayant un TBP saisonnier présentaient un profil circadien différent des TBP non saisonniers.

## **3. Etude Clinique**

### **3.1. Objectifs de notre travail**

#### **3.1.1. Objectif principal**

Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques chronobiologiques d'une population de patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire. Nous avons étudié au moyen de questionnaires les paramètres du type circadien (flexibilité et languidité), la matinalité et le score global de saisonnalité.

#### **3.1.2. Objectifs secondaires**

Par ce travail, nous souhaitons également répondre à plusieurs questions annexes décrites ci-après.

##### **3.1.2.1. Comparaison entre TBP avec TAS et TBP sans TAS**

Comme nous l'avons vu précédemment, les déterminants des formes saisonnières des troubles bipolaires sont très mal connus. Nous ne savons pas à l'heure actuelle pour quelle raison certains patients voient leurs épisodes thymiques se répéter sur un mode saisonnier alors que d'autres ont des récurrences indépendantes des saisons.

Nous avons souhaité réaliser des comparaisons entre les patients bipolaires répondant aux critères diagnostic du TAS et ceux ne répondant pas à ces critères. Un diagnostic de TAS associé nous permettrait de caractériser une population de patients bipolaires avec une saisonnalité marquée. Nous formulons l'hypothèse que les patients atteints d'une forme saisonnière de TBP pourraient présenter des caractéristiques circadiennes comportementales différentes des patients atteints d'une forme non saisonnière.

Nous voulions ainsi déterminer :

- S'il y avait des différences significatives dans les comorbidités entre TBP avec TAS et TBP sans TAS
- Quelle était la proportion de TBP 1 et de TBP 2 dans le groupe TBPS ? Dans le groupe TBPNS
- S'il existait des différences significatives concernant le traitement, les addictions, les comorbidités, le sexe entre le groupe TBPS et le groupe TBPNS
- S'il y avait une différence d'âge ou de durée d'évolution de la maladie entre le groupe TBPS et le groupe TBPNS

### **3.1.2.2. Autres analyses**

Nous souhaitions également évaluer :

- S'il existait une différence de profil circadien entre les TBP de type 1 et de type 2
- S'il existait des corrélations entre CTI et CSM chez les patients bipolaires
- S'il existait des corrélations entre les variables circadiennes et les traitements pharmacologiques des patients
- S'il existait une relation entre l'âge ou la durée d'évolution des troubles et la saisonnalité chez les patients ayant un TBP
- S'il existait une relation entre l'âge ou l'évolution des troubles et les autres variables circadiennes chez les patients ayant un TBP (notamment la matinalité)
- S'il existait des caractéristiques circadiennes particulières chez les patients présentant un trouble addictif associé à leur TBP
- Quel était le mode de distribution des scores de la SPAQ

## **3.2. Matériel et Méthodes**

### **3.2.1. Population**

#### **3.2.1.1. Recrutement**

Le recrutement s'est fait sur le Centre Hospitalier Esquirol de Limoges. Il a eu lieu du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 30 juin 2015. Les praticiens de différentes filières de soins de l'hôpital ont été contactés. Ils ont été informés de l'étude, de ses modalités ainsi que des critères d'inclusion et de non inclusion. Ils pouvaient alors nous adresser leurs patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire.

Une taille de population de 36 patients avec un effectif de 11 minimum par groupe nous permettait de mettre en évidence une différence de 6,8 points pour le score de flexibilité du CTI, 8,3 points pour CSM et 7,1 points pour le score de longueur du CTI.

#### **3.2.1.2. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion retenus étaient :

- Un âge de 18 à 65 ans
- Un diagnostic de trouble bipolaire

#### **3.2.1.3. Critères de non inclusion**

Le seul critère de non inclusion était une incapacité de répondre aux hétéro ou auto-questionnaires. L'évaluation de la capacité à répondre était faite par le praticien adressant le patient.

Causes d'impossibilité de réponse aux questionnaires rencontrées :

- Illettrisme
- Délire envahissant actuel
- Désorganisation psychique actuelle
- Troubles cognitifs modérés à sévères
- Déficience intellectuelle modérée à sévère
- Déficience sensorielle

Nous n'avons retenu aucune comorbidité psychiatrique de non inclusion afin que notre population soit aussi proche que possible de la réalité clinique.

### **3.2.2. Intervention**

#### **3.2.2.1. Procédure**

Le patient était reçu en entretien individuel. Les objectifs et les modalités de l'étude lui étaient expliquées de façon libre, loyale et adaptée. Un temps était alloué à la réponse aux questions éventuelles.

Si le patient acceptait de participer, il pouvait alors remplir un formulaire de consentement et en garder un duplicata. Ce formulaire comprenait également une explication résumée de notre travail.

Un questionnaire d'inclusion permettait de recueillir des données sociodémographiques et des données médicales (Annexe 6).

L'état thymique était ensuite évalué, pour la manie, par la version française de l'échelle de manie de R.C. Young (YMRS) (115) (Annexe 7) et pour la dépression, par l'auto-questionnaire court sur les symptômes de la dépression (version française de la QIDS-SR16) (116) (Annexe 8). La présence de comorbidités était ensuite évaluée par la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (117).

Trois auto-questionnaires étaient ensuite remplis par le patient :

- Le questionnaire d'évaluation de la saisonnalité ,version française de la Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) (118)(81)(Rosenthal, N.E, 1987) (Annexe 9),
- L'inventaire du type circadien, version française de la CTI (119) (Annexe 2)
- La version française de la Composite Scale of Morningness (CSM) (120). (Annexe 1)

### **3.2.2.2. Données sociodémographiques recueillies :**

Étaient renseignés : sexe, âge, situation matrimoniale, nombre d'enfants, niveau d'études, situation professionnelle.

Chez les patients actifs professionnellement, des informations complémentaires étaient demandées sur leurs conditions de travail : horaires réguliers, ou irréguliers (travail de nuit, travail posté, voyages professionnels fréquents avec traversée de plusieurs fuseaux horaires).

### **3.2.2.3. Données médicales recueillies :**

Le diagnostic de trouble bipolaire était confirmé selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM IV-TR (121). Son type était caractérisé selon les mêmes critères.

Le mode de soins au moment de l'étude (ambulatoire ou hospitalier) était renseigné pour chaque patient.

La présence d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur était recherchée chez les apparentés au premier degré.

Le nombre d'épisodes thymiques était évalué aussi précisément que possible et classé en 3 catégories, en vue de l'analyse statistique : de 1 à 5 épisodes, de 6 à 10 épisodes, plus de 11 épisodes.

Le traitement actuel du patient était recueilli et saisi par classes médicamenteuses :

- Lithium
- Thymorégulateurs type antiépileptiques
- Antipsychotiques
- Antidépresseurs
- Antihistaminiques
- Benzodiazépines et hypnotiques apparentés

L'entretien semi-structuré MINI recherchait la présence de comorbidités :

- Trouble panique
- Agoraphobie
- Phobie sociale
- Trouble obsessionnel compulsif
- Etat de stress post traumatique
- Alcoolisme
- Autres addictions
- Trouble anxieux généralisé
- Troubles du comportement alimentaire

L'état thymique actuel était évalué par l'échelle QIDS pour le syndrome dépressif et l'échelle de manie de Young pour le syndrome maniaque (Annexe 8).

#### **3.2.2.4. Outils d'évaluation**

##### **(i) Le questionnaire d'évaluation de la saisonnalité (SPAQ)**

Le SPAQ (en anglais *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*) (118) (Annexe 9) est de loin l'instrument le plus utilisé pour l'étude de la saisonnalité. Il s'agit d'un auto-questionnaire rétrospectif est utilisé pour diagnostiquer le trouble saisonnier de l'humeur et évaluer des cas moins sévères, sub-syndromiques.

Il explore tout d'abord les changements saisonniers de l'humeur, des activités sociales, de l'appétit, du sommeil, du poids et du niveau d'énergie. Le résultat constitue le Score Global de Saisonnalité (SGS) allant de 0 à 24 points. Les scores les plus élevés indiquent un haut niveau de saisonnalité.

Un second critère se base sur l'intensité de la gêne occasionnée. Il est demandé au patient si les changements saisonniers constituent un problème pour lui et si oui, à quel point. Le résultat varie de 0 = absence de problème à 5 = problème handicapant.

L'échelle de SPAQ nous permettait de déterminer la présence ou l'absence de TAS. Le diagnostic de TAS était défini selon les critères de Kasper et al. (122). D'après ces critères, un scores global de saisonnalité supérieur ou égal à 11 associé à un score de retentissement supérieur ou égal à 2 signent le diagnostic de TAS.

Les résultats du questionnaire sont stables dans le temps quel que soit le moment de l'année où le questionnaire est rempli par les patients (123).

## **(ii) L'inventaire du type circadien (CTI)**

L'inventaire du type circadien de Di Milla, Smith et Folkard (119) (Annexe 2) est un questionnaire en 11 items explorant deux dimensions du type circadien d'un individu. Ses résultats sont répartis en deux scores.

Un score de flexibilité/rigidité coté de 5 à 25 évalue la stabilité des habitudes de sommeil. Les sujets rigides sont moins capables de se coucher tôt et de dormir à des horaires inhabituels. Un score élevé indique une tendance à être flexible.

Un score de languidité/vigueur coté de 6 à 30 évalue l'amplitude des rythmes. Les sujets languides ont des difficultés à lutter contre la somnolence et se sentent léthargiques après une nuit courte.

Les sujets dont les rythmes sont plus vigoureux et flexibles sont mieux ajustés dans leurs rythmes circadiens.

Il a été montré que les sujets atteints de troubles bipolaires sont moins flexibles et plus languides (donc moins bien adaptés dans leurs rythmes circadiens) (124).

### (iii) La Composite Scale of Morningness (CSM)

Le chronotype du matin ou du soir est également une caractéristique très étudiée dans le fonctionnement circadien de l'homme. Pour l'évaluer, la CSM de Horne et Ötsberg (120) (Annexe 1) constitue l'un des questionnaires d'évaluation les plus utilisés. Il a été traduit en français par Caci en 1999 (125).

Des corrélations ont été faites entre ces chronotypes et un certain nombre de pathologies. Par exemple, un chronotype du soir a été reconnu comme un facteur de risque d'addictions, de troubles du comportement alimentaire ainsi que de troubles de l'humeur (126) (127).

L'échelle est constituée de 13 items sous forme de questions à choix multiples.

Le résultat est un score allant de 13 à 55. Un score inférieur à 20 indique un sujet « du soir » et un score supérieur à 45, un sujet « du matin ».

Les patients souffrant de trouble bipolaire sont plus souvent de typologie « du soir ».

Les scores ont tendance à évoluer avec l'âge vers une plus grande matinalité (128).

### 3.2.3. Méthodes statistiques

Les résultats concernant les variables quantitatives (scores aux échelles, âge, début des troubles) ont été exprimés en moyenne  $\pm$  écart type, et les résultats des variables qualitatives sous la forme d'effectifs et pourcentages.

Les comparaisons entre groupes ont été réalisées avec le test non paramétrique de Mann Whitney pour les variables quantitatives, et par le test de Chi2 ou le test exact de Fischer en cas d'effectifs faibles pour les variables qualitatives. La corrélation entre deux variables quantitatives a été explorée avec le test de corrélation de Spearman (âge et échelles psychométriques).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 22.0.  $P < 0,05$  est considéré comme significatif.

## **3.3. Résultats**

### **3.3.1. Population**

#### **3.3.1.1. Caractéristiques socio-démographiques**

Nous avons inclus 36 patients souffrant de TBP dont 13 en hospitalisation complète et 23 en soins ambulatoires. Il s'agissait de 22 femmes et 14 hommes soit un sex-ratio F/H de 1,6. L'âge moyen était de 44,2 ans (écart type 12,6).

Dix-huit avaient une activité professionnelle au moment de l'inclusion. Le niveau d'étude était inférieur au bac pour 2 patients, niveau bac pour 16 patients, de bac +1 à bac +3 inclus pour 10 patients, supérieur à bac +3 pour 6 patients.

#### **3.3.1.2. Trouble bipolaire et comorbidités**

Parmi ces patients, 58,3% (n=21) avaient un trouble bipolaire de type 1 et 41,7% (n=15) un trouble bipolaire de type 2. Le nombre d'épisodes thymiques était compris entre 1 et 5 pour 14 patients, entre 6 à 10 pour 10 patients et supérieur ou égal à 11 pour 12 patients. L'âge de début des troubles était de 29,1 ans en moyenne avec un écart type de 11,33 ans.

Les scores de manie de l'échelle de Young avaient une moyenne de 5,80 avec un écart type de 5,81. Les scores de dépression de la QIDS avaient une moyenne de 9,37 avec un écart type de 8,49.

Parmi ces patients, 55,6% (20) présentaient au moins une comorbidité anxieuse évaluée par la MINI (trouble panique vie entière ou actuel, trouble anxieux généralisé actuel ou trouble obsessionnel compulsif). Les comorbidités évaluées par la MINI sont reportées comme suit.

**Tableau 1 : Comorbidités évaluées par la MINI**

<b>Comorbidités</b>	<b>Nombre de patients (n)</b>	<b>%</b>
Trouble panique vie entière	15	41,7
Trouble panique actuel	5	13,9
Agoraphobie	6	16,7
Phobie sociale	5	13,9
Trouble obsessionnel compulsif	4	11,1
Etat de stress post-traumatique	0	
Addiction alcoolique	5	13,9
Addiction à d'autres substances	0	
Trouble psychotique vie entière	15	41,7
Trouble psychotique actuel	0	0
Anorexie mentale	1	2,8
Boulimie	1	2,8
Trouble anxieux généralisé	9	25
Personnalité antisociale	0	

Le nombre de patients traités par chaque classe médicamenteuse est reporté ci-après.

**Tableau 2 : Traitements utilisés dans notre population d'étude**

Classe pharmacologique	Nombre de patients traités (n)	%
Lithium	6	16,7
Antiépileptiques	20	55,6
Antipsychotiques	24	66,7
Antidépresseurs	11	30,6
Benzodiazépines et apparentés	16	44,4
Anticholinergiques	6	16,7

### 3.3.2. Description des caractéristiques comportementales circadiennes

Parmi les patients inclus, 11 personnes (30.6%) présentaient un TAS tel que défini par un score global de saisonnalité (SGS) à la SPAQ de 11 ou supérieur et un score de retentissement de 2 ou supérieur. Vingt-quatre personnes (66,7%) ne présentaient pas de TAS. Pour un des patients, le diagnostic n'était pas réalisable en raison d'une réponse incomplète au questionnaire.

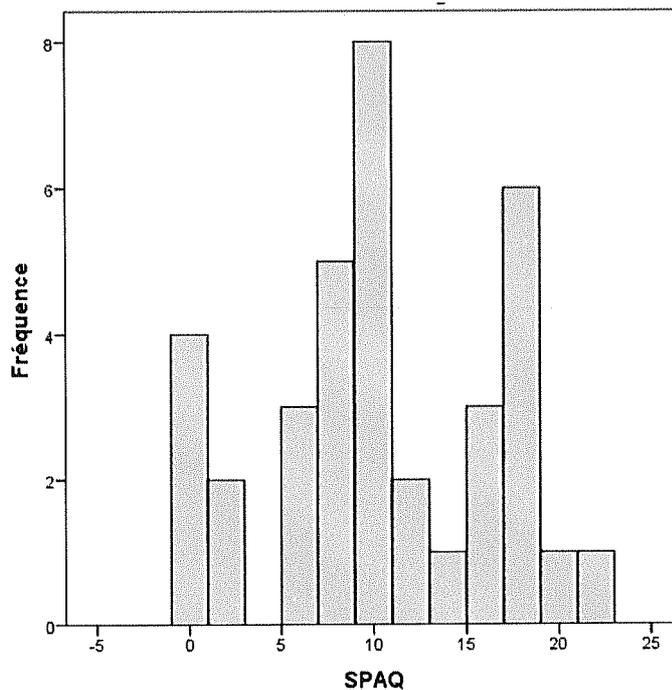
Les caractéristiques comportementales circadiennes de notre population étaient réparties comme indiqué dans le tableau suivant. Chez un patient pour les scores du CTI et deux patients pour les scores de la CSM, les scores de CTI n'étaient pas calculables en raison d'une réponse incomplète aux questionnaires.

**Tableau 3 : Caractéristiques comportementales circadiennes**

	Nombre	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
SPAQ (SGS)	36	0	22	10,14	6,123
CTI F/R	35	5	30	14,49	5,659
CTI L/V	35	6	28	18,51	5,962
CSM	34	17	50	36,71	6,969

Selon les catégories de la CSM, 5 patients (13,9%) avaient un chronotype matinal, 26 patients (72,2%) avaient un chronotype intermédiaire et 3 patients (8,3%) avaient un chronotype vespéral.

Les scores de la SPAQ étaient répartis comme décrits dans la figure 5. Les scores ne suivaient pas de loi de distribution particulière et notamment pas de loi normale (« gaussienne »).



**Figure 5 : Répartition des scores globaux de saisonnalité (SGS) de l'échelle SPAQ**

### 3.3.3. Comparaison des groupes « avec TAS » et « sans TAS »

Nous ne trouvons pas de différence entre les groupes avec et sans TAS pour la proportion de TBP de type 1 et de type 2 ( $p=0.283$ ).

**Tableau 4 : Diagnostic de trouble affectif saisonnier (TAS) en fonction du type de trouble bipolaire**

	TBP 1	TBP 2	Total
Présence de TAS	5	6	11
Absence de TAS	16	8	24
Total	21	13	

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives entre les groupes « avec TAS » et « sans TAS » concernant le score de flexibilité du CTI, le score de langueur du CTI ou le score de CSM.

Les patients avec TAS avaient significativement plus de trouble anxieux généralisé que les patients sans TAS ( $p=0,015$ ).

**Tableau 5 : Diagnostic de trouble anxieux généralisé (TAG) en fonction de la présence ou non d'un trouble affectif saisonnier (TAS)**

	Présence de TAG	Absence de TAG	Total
Présence de TAS	6	5	11
Absence de TAS	3	21	24
Total	9	26	

Il n'existait pas de différence significative dans la prévalence du TAS selon la durée d'évolution des troubles.

#### **3.3.4. Autres résultats**

Les patients traités par lithium avaient des de matinalité (CSM) significativement plus élevés que les autres patients ( $p=0,024$ ). En dehors du lithium, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les classes médicamenteuses prescrites et les scores bruts des variables circadiennes.

Les patients bipolaires de type 2 avaient des scores de languidité / rigidité du CTI plus élevés que les patients bipolaires de type 1 ( $p=0,039$ ).

Les hommes avaient un chronotype plus « matinal que les femmes » d'après leurs scores à la CSM ( $p=0,047$ ).

Nous avons trouvé une corrélation inverse entre l'âge et le score de longueur du CTI. Les patients plus âgés étaient ainsi significativement plus vigoureux dans leurs rythmes circadiens que les patients plus jeunes ( $p=0,005$ ,  $r$  spearman =  $-0,467$ ).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les valeurs des scores CTI et CSM entre elles ni entre ces valeurs et les scores de la SPAQ.

Nous n'avons pas retrouvé pas de variation de chronotype en fonction de l'âge, en fonction de l'âge de début des troubles, ni en fonction de la durée d'évolution des troubles.

Les scores aux échelles ne différaient pas selon les catégories définies par la CSM (chronotype matinal, intermédiaire et vespéral).

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'âge et les scores de la CSM.

Les patients bipolaires de type 2 avaient des scores de dépression (QIDS) significativement plus élevés que les bipolaires de type 1 ( $p=0,003$ ).

Les patients ayant une dépendance alcoolique avaient un nombre d'épisodes significativement plus élevé que les patients n'ayant pas de dépendance alcoolique.

## **3.4. Discussion**

### **3.4.1. Objectif principal**

#### **3.4.1.1. Trouble affectif saisonnier et troubles bipolaires**

Dans notre échantillon de patients bipolaires, 30,6% présentaient un TAS selon les critères de la SPAQ. D'autres travaux comme ceux de Choi ou Goikolea retrouvent ces prévalences élevées (1) (2).

Ces données sont en faveur de l'interpénétrabilité de ces deux diagnostics mais ne permettent pas de répondre de façon formelle aux questions sur les rapports entre le TAS et les TBP. S'agit-il deux diagnostics distincts et fréquemment associés ? Ou bien l'association des deux troubles peut-elle s'intégrer dans un diagnostic de TBP avec saisonnalité ? Nos résultats pourraient nous orienter dans le sens soit d'un continuum entre les deux troubles, soit d'une intégration du TAS comme une forme de TBP.

#### **3.4.1.2. Autres variables circadiennes**

Nous retrouvons des scores de CSM plus faibles chez nos patients bipolaires que dans la population générale. Ces données sont semblables à celles retrouvées dans d'autres travaux (124). Les patients bipolaires sont donc plus vespéraux. Ils ont tendance à être moins efficaces et éveillés en début de journée qu'en fin de journée.

Des scores faibles de CSM sont également retrouvés chez les patients souffrant de TAS (129). Il s'agit là aussi d'une caractéristique commune qui rapproche TAS et TBP.

Nous avons retrouvé un score moyen de languidité du CTI plus élevé que celui retrouvé en population générale. Ces données sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature (130). Les patients bipolaires sont donc plus sensibles à une réduction de leur temps de sommeil qui se traduit cliniquement par une plus grande somnolence et une léthargie plus importantes qu'en population générale après une nuit courte.

Il s'agit d'un autre témoin de la fragilité des rythmes circadiens chez les patients souffrant de TBP.

Nous avons retrouvé au CTI une plus grande flexibilité de nos patients dans leurs rythmes circadiens par rapport à la population générale. Ce résultat est contre-intuitif et n'est pas concordant avec les données issues d'autres travaux qui montrent au contraire une rigidité plus importante des patients souffrant de TBP par rapport à la population générale (130). Le nombre relativement faible de patients et l'absence de groupe contrôle limite les possibilités d'interprétation de ce résultat. Cependant, étant donné le très faible nombre d'études sur le sujet et leurs biais potentiels, nos résultats incitent à réaliser de nouveaux travaux sur de grands effectifs pour conforter ces résultats antérieurs.

### **3.4.2. Objectifs secondaires**

#### **3.4.2.1. Comparaison des groupes « avec TAS » et « sans TAS »**

Nous avons retrouvé une proportion nettement plus élevée de TAS parmi les patients bipolaires de type 2 que parmi les bipolaires de type 1 (respectivement 46% et 31%). Cette différence n'était pas significative. Cependant d'autres travaux ont mis en évidence une saisonnalité significativement plus importante dans les TBP de type 2 comparés au type 1 (131).

Très récemment, Kim et al. ont évalué les associations entre les scores de la SPAQ et certaines caractéristiques cliniques sur plusieurs centaines de patients souffrant de TBP (131). Les taux de TAS retrouvés étaient très élevés (41% pour les TBP 1 et 51,3% pour les TBP 2). Ils ont pu montrer une saisonnalité significativement supérieure dans les TBP de type 2 mais la taille d'effet était faible. Les formes saisonnières touchaient significativement plus les femmes que les hommes pour les TBP 2 mais cette différence n'était pas retrouvée pour les TBP 1. Parmi les multiples variables cliniques étudiées, ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes avec saisonnalité et sans saisonnalité en dehors d'une plus grande propension aux tentatives de suicide chez les TBP 1 avec saisonnalité. Ces résultats sont en phase avec notre travail. Il est complexe de séparer de façon claire ces formes « avec TAS » des formes « sans TAS » de TBP.

Ces résultats font penser que le TBP de type 2 est plus proche du TAS que le TBP de type 1. Ce lien entre TBP 2 et saisonnalité est robuste dans la littérature (55) (2).

Nous avons comme hypothèse que le groupe « avec TAS » devait avoir plus de fragilités circadiennes que le groupe « sans TAS ». Les résultats de ce travail n'ont pas confirmé cette hypothèse initiale. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes

avec et sans TAS concernant les scores de CTI ni de CSM. Il semblerait donc, selon nos résultats, que la matinalité, la flexibilité et la longueur du chronotype varient indépendamment de la saisonnalité du trouble. Nous n'avons pas trouvé non plus d'association entre les scores CTI et CSM et le score global de saisonnalité de la SPAQ. Cependant, on retrouve dans la littérature une association de la matinalité et de la saisonnalité.

Certains travaux de recherche ont ainsi montré une relation inverse entre les scores de matinalité et de saisonnalité (132) (133) (129) (134) (135). Les sujets du soir sont plus à risque de trouble affectif saisonnier. Une de ces études a même été réalisée dans une population Amish dont les traditions bannissent de nombreuses technologies incluant les sources de lumière artificielles (135). Ce facteur de confusion potentiel commun à toutes les études réalisées dans une population plus « classique » était ainsi fortement réduit. Cependant, la moyenne d'âge des patients inclus était élevée ce qui a pu affecter de façon significative les scores de matinalité.

Certains auteurs évoquent la possibilité que des troubles bipolaires puissent avoir des récurrences saisonnières au début de la maladie puis devenir plus irréguliers avec le temps, les récurrences devenant alors plus imprévisibles sur l'année. Notre travail n'a pas retrouvé d'association significative entre la saisonnalité et la durée d'évolution de la maladie.

Ce résultat est intéressant. Les formes saisonnières pourraient bien persister comme telles et non devenir plus « irrégulières » avec le temps. Ceci va dans le sens de notre hypothèse de la saisonnalité comme endophénotype au sein des TBP.

### **3.4.2.2. Autres résultats**

Les patients bipolaires de type 2 étaient significativement plus languides que les patients bipolaires de type 1. Leurs rythmes circadiens seraient donc plus fragiles à une réduction de leur temps de sommeil. Cette caractéristique pourrait constituer une particularité clinique des TBP de type 2. Les TBP de type 2 présentent une saisonnalité plus marquée et une association plus fréquente au TAS par rapport au type 1 (131). Ceci pourrait expliquer nos résultats. Les patients souffrant de TBP de type 2 pourraient avoir des fragilités spécifiques de leurs rythmes par rapport aux patients TBP de type 1.

Nous n'avons pas retrouvé de différences entre les TBP de type 1 et 2 concernant les autres variables circadiennes, notamment la CSM.

En 2012, Chung et al. comparaient les scores globaux de la CSM (ainsi que des sous-scores déterminés par analyse factorielle) entre les patients bipolaires de type 1 et 2 en phase d'euthymie et les patients souffrant de troubles dépressifs récurrents (136). Aucune différence significative n'était retrouvée entre ces 3 groupes de patients sur les scores globaux de la CSM. Cependant, des différences significatives étaient mises en évidence dans certains des sous scores. Ainsi les patients bipolaires de type 1 avaient un score de fatigue vespérale plus élevé que les bipolaires de type 2 et de meilleures capacités d'attention le matin que les patients souffrant de trouble dépressif récurrent. L'objectif de cette étude était de retrouver d'éventuels endophénotypes dans les caractéristiques circadiennes des patients bipolaires. Des différences significatives ont été retrouvées. Cependant, elles ne concernaient que les sous-scores de la CSM déterminés spécifiquement pour cette étude. Ces résultats semblent difficiles à exploiter en l'état et montrent bien les difficultés techniques de l'étude des rythmes circadiens chez les patients souffrant de TBP. Cependant, ils permettent d'espérer, avec des études de plus grande ampleur, des résultats plus probants qui pourraient servir d'endophénotypes et orienter la recherche.

La prescription d'un traitement par lithium était associée à une matinalité significativement plus importante. Plusieurs travaux ont montré une action du lithium sur les rythmes biologiques (137) (138) (111). Nos résultats pourraient indiquer un effet d'avance de phase induit par le lithium. Une partie de son effet thérapeutique pourrait venir d'une resynchronisation des rythmes circadiens.

Cet effet n'est pas sans évoquer celui des traitements du TAS. Les traitements par mélatonine et par l'uminothérapie ont comme mécanisme d'action celui de l'avance de phase. Ce mécanisme commun des traitements du TAS et des TBP pourrait bien être un nouvel indice de la parenté des deux troubles.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les autres catégories pharmacologiques prescrites et les scores bruts des variables circadiennes. Cependant, de nombreux patients étaient traités par des associations médicamenteuses. Prendre en compte individuellement chaque type d'association nous aurait demandé des effectifs extrêmement importants. L'interprétation était rendue d'autant plus difficile qu'il était impossible de prendre en compte toutes les interactions de ces traitements. Des travaux construits spécifiquement dans le but de tester l'action des traitements médicamenteux sur les rythmes biologiques seraient intéressants afin de mieux comprendre la part de leur mécanisme d'action liée aux rythmes biologiques. De telles études pourraient permettre de personnaliser le traitement de

nos patient en fonction de leur chronotype afin d'en optimiser l'action « correctrice des rythmes ».

### **3.4.3. Les forces et faiblesses du travail**

#### **3.4.3.1. Forces**

Notre travail traite d'un domaine qui est actuellement en plein essor, celui des liens entre les rythmes biologiques et les troubles psychiatriques. Ces liens sont étudiés dans l'expression clinique des troubles psychiatriques aussi bien que dans leur étiopathogénie. Ils semblent également pouvoir être utilisés dans le champ de la thérapeutique comme en témoigne entre autres l'efficacité des thérapies interpersonnelles avec aménagement des rythmes sociaux, de la mélatonine ou de la lumbinothérapie.

Il s'agit d'un travail original. A notre connaissance, aucun auteur n'étudie simultanément les marqueurs circadiens comportementaux et la prévalence du TAS dans une population de patients bipolaires.

Nos critères de sélection étaient larges afin d'obtenir une population aussi représentative que possible des patients rencontrés dans la pratique courante. Elle incluait à la fois les patients hospitalisés et ceux suivis en consultation. Les patients étaient inclus quelque soient les comorbidités. Seuls les patients n'étant pas en mesure de répondre à nos questionnaires n'étaient pas inclus.

Les indices de phénotypes comportementaux utilisés (CTI et CSM) ainsi que la SPAQ ont montré une bonne stabilité dans le temps (123), ce qui limite les biais liés à l'état thymique du patient lors de la passation des échelles ou à la période de l'année où les données où les données sont recueillies.

#### **3.4.3.2. Faiblesses / Limites / Voies d'amélioration**

Comme tout travail de recherche, notre étude présente plusieurs biais potentiels liés à la méthodologie employée.

### **(i) Type d'étude**

Notre travail était une étude transversale. Ce type d'étude est adapté pour la description de caractéristiques d'une population comme c'était notre objectif. Cependant, il présente généralement un biais de mesure et un biais de confusion pouvant limiter l'interprétation des résultats.

Il serait intéressant de conduire des travaux du même type avec une méthodologie différente (par exemple des études cas-témoins).

### **(ii) Population**

Afin de limiter les biais dus à l'action des traitements pharmacologiques sur le sommeil et les rythmes biologiques, il aurait été extrêmement intéressant de réaliser ce travail sur un groupe de patients sans traitement. Or notre population n'aurait alors pas été représentative des patients rencontrés en pratique. Sa validité externe aurait été altérée. Par ailleurs, de telles études sont presque toujours infaisables car peu éthiques. Les différentes classes médicamenteuses prescrites à nos patients sont toutes sources de facteurs de confusion importants. Leur influence sur le sommeil et les rythmes circadiens a été montrée, même si les modalités de cette influence ne sont pas totalement comprises. On connaît par exemple, la propension des benzodiazépines à altérer l'architecture normale du sommeil, ou l'action directe des anticonvulsivants et du lithium dans la régularisation des rythmes circadiens (137) (138) (111). Il était pratiquement impossible de prendre en considération l'ensemble des effets possibles liés aux différents traitements prescrits et à leurs fréquentes associations.

La taille de notre population était une limite importante de notre travail. Nous n'avions pas de notion précise des écarts de score attendus mais il est possible qu'ils soient de faible ampleur, auquel cas, seule une population de taille beaucoup plus élevée nous aurait donné la puissance nécessaire pour les discriminer. Ceci n'était pas réalisable avec les moyens et le temps à notre disposition.

Malgré notre volonté de réaliser une étude aussi « naturalistique » que possible, notre travail présente, comme dans toute étude de ce type, des biais de sélection.

L'adressage des patients uniquement par des praticiens hospitaliers et non libéraux a pu sélectionner une population de patients avec une maladie plus sévère que la moyenne. La proportion de patients hospitalisés était importante (plus du tiers).

Nous n'avons pu inclure que les patients qui étaient en mesure de répondre aux questionnaires. Nous avons ainsi sélectionné une population relativement stable cliniquement.

Le CH Esquirol est organisé par pôles. Nous avons recruté nos patients sur deux pôles de psychiatrie adulte, mais il existe un pôle d'addictologie où sont pris en charge de nombreux patients souffrant de TBP avec un diagnostic de trouble addictif comorbide. Nous n'avons pas recruté de patients provenant du pôle d'addictologie dans ce travail. De façon indirecte, nous avons donc sélectionné une population de patients bipolaires ayant moins de comorbidités addictives. Il aurait été intéressant d'évaluer les caractéristiques des rythmes biologiques des patients présentant à la fois un TBP et une comorbidité addictive. Néanmoins, ces patients auraient apporté de nouveaux facteurs de confusion, notamment liés aux propriétés de nombreux stupéfiants sur le sommeil et les rythmes circadiens.

### **(iii) Outils d'évaluation**

Les études utilisant des auto-questionnaires rétrospectifs possèdent de fait un biais de mémorisation. Dans notre travail, ce biais pourrait être majoré par certains traitements psychotropes dont les propriétés amnésiantes sont reconnues (hypnotiques en particulier). Il pourrait également être augmenté par les symptômes cognitifs inhérents aux troubles bipolaires. Cependant, ces troubles cognitifs touchent principalement la mémoire de travail et moins la mémoire épisodique, en jeu dans la réponse aux questionnaires.

Il est parfois reproché à l'échelle SPAQ de surestimer le diagnostic de TAS. Elle a initialement été conçu comme un outil d'aide au dépistage plus que comme un test diagnostique.

Une approche alternative aurait été d'utiliser le spécificateur « avec saisonnalité » du DSM IV-TR (Annexe 3). Mais les critères de ce spécificateur sont, au contraire très restrictifs. La sensibilité pourrait ne pas être suffisante pour diagnostiquer l'ensemble des patients avec un trouble saisonnier (risque de faux négatifs).

## **3.4.4. Perspectives**

### **3.4.4.1. Evaluation clinique et prise en charge thérapeutique**

L'évaluation des rythmes biologiques de nos patients n'est pas de pratique courante. Cependant, elle semble d'une grande pertinence, en particulier dans les troubles bipolaires. En effet, les perturbations des rythmes circadiens et la saisonnalité sont très fréquentes chez

ces patients. Leur identification pourra permettre une meilleure personnalisation de la surveillance clinique et de la prise en charge.

Ainsi, la découverte chez un patient d'une saisonnalité marquée incitera le psychiatre à rapprocher les consultations de suivi dans les périodes à risque. Il sera alors possible de dépister plus tôt un éventuel épisode thymique et de le prendre en charge précocement, peut-être même au stade prodromal. On peut en attendre une amélioration de la qualité de vie et du pronostic fonctionnel pour ces patients.

Il sera également possible de prévoir des mesures prophylactiques renforcées dans ces périodes (qu'il s'agisse d'adaptations médicamenteuses, de psychoéducation, de conseils sur l'hygiène du sommeil et sur les rythmes sociaux...).

L'identification de fragilités des rythmes circadiens chez un patient orientera le praticien vers des thérapies spécifiques. Les Thérapies Interpersonnelles avec Aménagement des Rythmes Sociaux (TIPARS) ont prouvé leur efficacité dans la prévention des rechutes chez les patients souffrant de TBP (106) et une de leurs cibles principales et la régularisation des rythmes circadiens.

Nous avons vu à quel point la saisonnalité est associée aux troubles bipolaires. Il est donc essentiel de rechercher systématiquement un trouble bipolaire chez les patients présentant un trouble affectif saisonnier. On évitera ainsi la prescription de traitements antidépresseurs chez ces patients qui présentent un risque iatrogène de virage maniaque ou hypomaniaque.

#### **3.4.4.2. Recherche**

Considérer la saisonnalité comme un endophénotype des troubles bipolaires permet d'imaginer de nombreux travaux de recherche :

- L'efficacité et la tolérance des traitements du TAS n'ont jamais été étudiées chez les patients ayant un TBP avec saisonnalité. La luminothérapie pourrait être une option thérapeutique supplémentaire chez ces patients en cas de dépression résistante aux traitements classiques. Un essai randomisé en double aveugle permettrait d'évaluer

leur intérêt chez ces patients comparativement à un groupe contrôle de patients avec TBP non saisonniers.

- A l'inverse, les traitements thymorégulateurs n'ont jamais été étudiés spécifiquement chez ces patients avec TBP avec saisonnalité. On ne sait pas si leur efficacité et leur tolérance diffèrent par rapport à l'ensemble des patients avec TBP. Un essai randomisé contrôlé en double aveugle serait là encore le protocole le plus adapté.
- Des travaux d'étiopathogénie pourraient également être utiles en recherchant par exemple les facteurs de risque spécifiques des TBP saisonniers par rapport à la population générale et aux TBP non saisonniers. La part génétique de ces facteurs de risque pourrait être explorée au moyen d'études pangénomiques.

## 4. Conclusion

Avec ce travail, nous avons décrit les caractéristiques des rythmes biologiques ainsi que la prévalence du trouble affectif saisonnier dans une population de patients souffrant de troubles bipolaires.

Nos données sont en accord avec celles retrouvées dans des travaux antérieurs pour les scores de languidité / vigueur de l'inventaire du type circadien et les scores de matinalité. Ces scores étaient en faveur d'une plus grande vespéralité et d'une plus grande languidité chez les patients bipolaires que dans la population générale. Nos données étaient contraires à celles retrouvées habituellement pour le score de flexibilité / rigidité des rythmes. Il serait intéressant réaliser de nouvelles études sur le sujet car il n'existe actuellement que peu de travaux qui évaluent les scores de l'inventaire du type circadien chez les patients bipolaires.

Nous avons retrouvé une prévalence du TAS à 30,6%. Cette prévalence élevée par rapport à la population générale est également retrouvée dans d'autres travaux (1) (2). Elle confirme les liens forts existant entre les deux pathologies. Le TAS était nettement plus représenté parmi les bipolaires de type 2 que les bipolaires de type 1 même si cette différence n'atteignait pas le seuil de significativité.

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives dans les paramètres circadiens comportementaux entre le groupe des TBP avec TAS et sans TAS.

Les patients ayant à la fois un TBP et un TAS avaient significativement plus de trouble anxieux généralisé que les patients sans TAS.

Nous retrouvons une plus grande languidité chez les patients ayant un TBP de type 2 par rapport aux patients ayant un TBP de type 1 ce qui laisse supposer une plus grande fragilité des rythmes biologiques dans les TBP de type 2.

Nous avons mis en évidence un chronotype plus matinal chez les patients traités par lithium. D'autres travaux ayant retrouvé une action de ce traitement sur les rythmes biologiques (137) (138) (111). Nos résultats représentent un indice sur les modalités de l'action du lithium. Une partie de l'effet thérapeutique pourrait consister en un décalage de phase vers une plus grande matinalité (avance de phase) ou plus globalement en une resynchronisation des rythmes circadiens.

Ce travail comporte plusieurs biais méthodologiques. Une étude cas témoin avec un recrutement d'un nombre plus important de patients permettrait d'en corriger une partie. Des modifications dans le mode de recrutement des patients pourraient améliorer la représentativité de la population incluse.

Le domaine des interactions entre rythmes biologiques et troubles bipolaires enrichit grandement notre connaissance de cette pathologie. Ils sont à considérer dans l'évaluation et la prise en charge de nos patients. Ils ouvrent également la perspective d'avancées de la recherche dans les domaines de la clinique, de la physiopathologie aussi bien que de la thérapeutique des troubles psychiatriques.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>15</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>23</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>25</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>27</b>
<b>2. Etat des connaissances</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1. Chronobiologie</b> .....	<b>28</b>
2.1.1. Horloge et rythmes biologiques .....	28
2.1.2. Historique .....	29
2.1.3. Physiologie générale .....	29
2.1.4. Génétique .....	32
2.1.5. Différences individuelles des rythmes biologiques et leur évaluation .....	33
<b>2.2. Troubles bipolaires</b> .....	<b>35</b>
2.2.1. Historique .....	35
2.2.1.1. Début de la psychiatrie moderne .....	35
2.2.2. Nosographie des troubles bipolaires .....	36
2.2.2.1. Dans le DSM .....	37
2.2.2.2. Dans la CIM .....	38
2.2.3. Quelques données d'épidémiologie .....	39
2.2.4. Hypothèses physiopathologiques des troubles bipolaires .....	40
2.2.4.1. Vulnérabilité génétique .....	40
2.2.4.2. Aspects neurodéveloppementaux .....	41
2.2.4.3. Hypothèses immuno-inflammatoires .....	42
2.2.4.4. Traumatismes affectifs dans l'enfance .....	44
<b>2.3. Troubles bipolaires et rythmes circadiens</b> .....	<b>45</b>
2.3.1. Phénotypes circadiens comportementaux .....	45
2.3.2. Marqueurs circadiens biologiques .....	46
2.3.3. Saisonnalité .....	46
2.3.4. Polysomnographie et actigraphie .....	48
2.3.5. Gènes circadiens .....	48
2.3.6. Le modèle d'instabilité des rythmes circadiens .....	49
<b>2.4. Troubles psychiques et rythmes circadiens</b> .....	<b>49</b>
2.4.1. Le trouble affectif saisonnier .....	49
2.4.1.1. Définition et expression clinique .....	49
2.4.1.2. Historique du TAS et de la lumbinothérapie .....	50
2.4.1.3. Epidémiologie .....	51
2.4.1.4. Physiopathologie .....	51
2.4.1.5. Classifications .....	52
2.4.1.6. Relation entre troubles bipolaires et trouble affectif saisonnier .....	52
2.4.2. Autres troubles liés aux rythmes biologiques .....	54
2.4.2.1. Addictions .....	54
2.4.2.2. Travail à horaires décalés .....	55
2.4.2.3. Vols transmériidiens .....	55
2.4.2.4. Syndrome de retard de phase du sommeil .....	56

2.4.2.5. Syndrome du coucher du soleil .....	56
<b>2.5. Traitements « chronobiologiques ».....</b>	<b>57</b>
2.5.1. Privation de sommeil.....	57
2.5.2. Photothérapie .....	57
2.5.3. Thérapie interpersonnelle et d'aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) ...	58
2.5.4. Les traitements pharmacologiques .....	59
<b>2.6. Ce qui reste à explorer .....</b>	<b>60</b>
<b>3. Etude Clinique .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1. Objectifs de notre travail.....</b>	<b>62</b>
3.1.1. Objectif principal .....	62
3.1.2. Objectifs secondaires.....	62
3.1.2.1. Comparaison entre TBP avec TAS et TBP sans TAS .....	62
3.1.2.2. Autres analyses .....	63
<b>3.2. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>64</b>
3.2.1. Population.....	64
3.2.1.1. Recrutement .....	64
3.2.1.2. Critères d'inclusion.....	64
3.2.1.3. Critères de non inclusion.....	64
3.2.2. Intervention .....	65
3.2.2.1. Procédure .....	65
3.2.2.2. Données sociodémographiques recueillies : .....	66
3.2.2.3. Données médicales recueillies : .....	66
3.2.2.4. Outils d'évaluation.....	67
(i) Le questionnaire d'évaluation de la saisonnalité (SPAQ) .....	67
(ii) L'inventaire du type circadien (CTI) .....	68
(iii) La Composite Scale of Morningness (CSM) .....	69
3.2.3. Méthodes statistiques .....	69
<b>3.3. Résultats .....</b>	<b>71</b>
3.3.1. Population.....	71
3.3.1.1. Caractéristiques socio-démographiques .....	71
3.3.1.2. Trouble bipolaire et comorbidités .....	71
3.3.2. Description des caractéristiques comportementales circadiennes.....	73
3.3.3. Comparaison des groupes « avec TAS » et « sans TAS ».....	75
3.3.4. Autres résultats.....	76
<b>3.4. Discussion .....</b>	<b>78</b>
3.4.1. Objectif principal .....	78
3.4.1.1. Trouble affectif saisonnier et troubles bipolaires.....	78
3.4.1.2. Autres variables circadiennes .....	78
3.4.2. Objectifs secondaires.....	79
3.4.2.1. Comparaison des groupes « avec TAS » et « sans TAS » .....	79
3.4.2.2. Autres résultats .....	80
3.4.3. Les forces et faiblesses du travail .....	82
3.4.3.1. Forces.....	82
3.4.3.2. Faiblesses / Limites / Voies d'amélioration .....	82
(i) Type d'étude .....	83
(ii) Population .....	83
(iii) Outils d'évaluation.....	84
3.4.4. Perspectives .....	84
3.4.4.1. Evaluation clinique et prise en charge thérapeutique .....	84
3.4.4.2. Recherche .....	85

<b>4. Conclusion.....</b>	<b>87</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>89</b>
<b>Liste des abréviations utilisées .....</b>	<b>92</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>94</b>
<b>Table des annexes.....</b>	<b>104</b>
<b>Table des figures .....</b>	<b>121</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>122</b>

## Liste des abréviations utilisées

<b>ARNT :</b>	acide ribonucléique de transfert
<b>BMAL1 :</b>	Brain and muscle ARNT like 1
<b>CACNA1C :</b>	Calcium channel voltage-dependent L type alpha 1C subunit
<b>CIM :</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CLOCK :</b>	circadian locomotor output cycles kaput
<b>CNV :</b>	copy number variants
<b>Cry :</b>	cryptochrome
<b>CSM :</b>	<i>composite scale of morningness</i>
<b>CRP :</b>	<i>C-reactive protein</i>
<b>CTI :</b>	<i>circadian type inventory</i>
<b>DSM :</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>GWAS :</b>	<i>genome wide association study</i>
<b>HERV :</b>	<i>human endogenous retrovirus</i>
<b>IL :</b>	interleukine
<b>NIH :</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>NSC :</b>	noyaux suprachiasmatiques
<b>Per :</b>	<i>period</i>
<b>QIDS :</b>	<i>Quick Inventory Depression Scale</i>
<b>SAD :</b>	<i>seasonal affective disorder</i>
<b>SPAQ :</b>	<i>seasonal pattern assessment questionnaire</i>
<b>SRM :</b>	<i>Social Rythm Metric</i>
<b>TAG :</b>	Trouble anxieux généralisé
<b>TAS :</b>	trouble affectif saisonnier

**TBP :** troubles bipolaires

**TIP :** thérapie interpersonnelle

**TIPARS :** thérapie interpersonnelle avec aménagement des rythmes sociaux

**YMRS :** *Young Mania Rating Scale*

## Références bibliographiques

1. Choi J, Baek JH, Noh J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Association of seasonality and premenstrual symptoms in bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):313–6.
2. Goikolea JM, Colom F, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med*. 2007 Nov;37(11):1595–9.
3. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, Boudebessé C, Lajnef M, Leboyer M, et al. Seasonal pattern in bipolar disorder: prevalence, clinical characteristics and gender influence. *Eur Psychiatry*. 2013;28, Supplement 1:1.
4. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*. 1993;55:16–54.
5. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Jul;2(7):521–6.
6. Jouvét M. Rythmes circadiens et trouble bipolaire [Médecine]. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2014.
7. Stephan FK, Zucker I. Circadian Rhythms in Drinking Behavior and Locomotor Activity of Rats Are Eliminated by Hypothalamic Lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972 Jun;69(6):1583–6.
8. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus : The Mind's Clock*. Oxford University Press, New York, NY; 1991.
9. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*. 1995 Apr;14(4):697–706.
10. Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*. 2004 Jun 4;1010(1-2):169–73.
11. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Feb;21 Suppl 1:S11–5.
12. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*. 2003 Jun;55(2):325–95.
13. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. 2013 May 11;381(9878):1654–62.
14. Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 22;104(21):9081–6.

15. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res.* 2000 Jun;9(2):117–27.
16. Bailey SL, Heitkemper MM. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int.* 2001 Mar;18(2):249–61.
17. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 1999 Mar;47(3):141–50.
18. Arétée de Cappadoce. *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques.* Paris : Lagny; 1834.
19. Esquirol J-E. *Des Maladies Mentales.* Paris, J.B. Baillière. 1838.
20. Kraepelin E. *Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage.* Leipzig: J. A. Barth; 1920.
21. Bourgeois M-L, Gay C, Henry C, Masson M. *Les Troubles Bipolaires.* Lavoisier; 2014.
22. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Third Edition.* Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 1980.
23. *Cim-10 criteres diagnostiques pour la recherche. classification internat. des maladies.* Paris: Editions Masson; 1997.
24. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1-3):1–13.
25. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241–51.
26. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2006 Feb;163(2):217–24.
27. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord.* 2010 Feb;12(1):1–9.
28. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Sep;58(9):844–50.
29. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani R. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ.* 2010 Mar;13(1):23–32.
30. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry.* 2004 Oct;161(10):1814–21.

31. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 May;60(5):497–502.
32. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder: A population-based study of 2 million nuclear families. *Lancet*. 2009 Jan 17;373(9659).
33. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011 Oct;43(10):977–83.
34. Roybal DJ, Singh MK, Cosgrove VE, Howe M, Kelley R, Barnea-Goraly N, et al. Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2012;49(1):28–43.
35. Nyegaard M, Severinsen JE, Als TD, Hedemand A, Straarup S, Nordentoft M, et al. Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2010 Mar 5;153B(2):582–91.
36. Chavarría-Siles I, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, Contreras S, Medina R, et al. TGFB-induced factor (TGIF): a candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Mol Psychiatry*. 2007 Nov;12(11):1033–41.
37. Folsom TD, Fatemi SH. The involvement of Reelin in neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. 2013 May;68:122–35.
38. Akabaliev V, Sivkov S, Mantarkov M, Ahmed-Popova F. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):193–200.
39. Gutiérrez B, Van Os J, Vallès V, Guillamat R, Campillo M, Fañanás L. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 1998 May 8;78(3):133–40.
40. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. *Cognit Neuropsychiatry*. 2013;18(1-2):129–45.
41. Penttilä J, Paillère-Martinot M-L, Martinot J-L, Ringuenet D, Wessa M, Houenou J, et al. Cortical folding in patients with bipolar disorder or unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2009 Mar;34(2):127–35.
42. Chang C-K, Hayes RD, Perera G, Broadbent MTM, Fernandes AC, Lee WE, et al. Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS One*. 2011;6(5):e19590.
43. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, et al. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord*. 1995 Feb 21;33(2):67–75.
44. Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HGM, Klein DF, Rapoport SI, et al. Is aspirin useful in patients on lithium? A pharmacoepidemiological study related to bipolar disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010 Jan;82(1):9–14.

45. Collantes-Estevez E, Fernandez-Perez C. Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(5):402–10.
46. Yolken RH, Karlsson H, Yee F, Johnston-Wilson NL, Torrey EF. Endogenous retroviruses and schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000 Mar;31(2-3):193–9.
47. Frank O, Giehl M, Zheng C, Hehlmann R, Leib-Mösch C, Seifarth W. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorders. *J Virol.* 2005 Sep;79(17):10890–901.
48. Weis S, Llenos IC, Sabunciyani S, Dulay JR, Isler L, Yolken R, et al. Reduced expression of human endogenous retrovirus (HERV)-W GAG protein in the cingulate gyrus and hippocampus in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2007;114(5):645–55.
49. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2005 Feb;186:121–5.
50. Leverich GS, Post RM. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet Lond Engl.* 2006 Apr 1;367(9516):1040–2.
51. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Dec;124(6):427–34.
52. Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Dayal M, Thase ME, Kupfer DJ, et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder. *Chronobiol Int.* 2005;22(3):571–84.
53. Jones SH, Hare DJ, Evershed K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2005 Apr;7(2):176–86.
54. Harvey AG, Schmidt DA, Scarnà A, Semler CN, Goodwin GM. Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry.* 2005 Jan;162(1):50–7.
55. Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, Landen M, Wisniewski S, Foris J, et al. Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Jun;113(6):510–7.
56. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord.* 2014 Oct;168:210–23.
57. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry.* 2008 Jul;165(7):820–9.
58. Salvatore P, Ghidini S, Zita G, De Panfilis C, Lambertino S, Maggini C, et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.* 2008 Mar;10(2):256–65.
59. Millar A, Espie CA, Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy. *J Affect Disord.* 2004 Jun;80(2-3):145–53.

60. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, et al. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res*. 2008 Dec;62(4):211–5.
61. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, et al. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2006 Apr 5;141B(3):234–41.
62. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2008 Oct 5;147B(7):1047–55.
63. Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, Pirovano A, Marino E, Smeraldi E. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 influences age at onset of bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2008 Nov 14;445(2):184–7.
64. Severino G, Manchia M, Contu P, Squassina A, Lampus S, Ardaù R, et al. Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERBalpha gene, a critical component of the circadian clock system. *Bipolar Disord*. 2009 Mar;11(2):215–20.
65. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Oct;45(10):948–52.
66. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):459–72.
67. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jan;41(1):72–80.
68. Charles E. *Evaluation diagnostique et stratégies thérapeutiques dans le trouble affectif saisonnier*. Lille; 2002.
69. Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Mar;101(3):176–84.
70. Magnússon A, Stefánsson JG. Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):941–6.
71. Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, et al. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res*. 1990 Feb;31(2):131–44.
72. Haffen E, Sechter D. *Les dépressions saisonnières*. Montrouge, Hauts-de-Seine: John Libbey Eurotext; 2006.
73. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*. 1987 Jan 16;235(4786):352–4.
74. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):333–42.

75. Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med*. 2007;39(3):229–38.
76. Kovanen L, Saarikoski ST, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. *ARNTL* (*BMAL1*) and *NPAS2* gene variants contribute to fertility and seasonality. *PLoS One*. 2010;5(4):e10007.
77. Levitan RD. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):315–24.
78. Faedda GL, Tondo L, Teicher MH, Baldessarini RJ, Gelbard HA, Floris GF. Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Jan;50(1):17–23.
79. White DM, Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Wesche DL. Is winter depression a bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 1990 Jun;31(3):196–204.
80. Levitt AJ, Boyle MH, Joffe RT, Bauml Z. Estimated prevalence of the seasonal subtype of major depression in a Canadian community sample. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2000 Sep;45(7):650–4.
81. Logan RW, Williams WP, McClung CA. Circadian rhythms and addiction: mechanistic insights and future directions. *Behav Neurosci*. 2014 Jun;128(3):387–412.
82. Adan A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addict Abingdon Engl*. 1994 Apr;89(4):455–62.
83. Reid KJ, Jaska AA, Eisengart JB, Baron KG, Lu B, Kane P, et al. Systematic evaluation of Axis-I DSM diagnoses in delayed sleep phase disorder and evening-type circadian preference. *Sleep Med*. 2012 Oct;13(9):1171–7.
84. Falcón E, McClung CA. A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56(Suppl 1):91–6.
85. Hasler BP, Sitnick SL, Shaw DS, Forbes EE. An altered neural response to reward may contribute to alcohol problems among late adolescents with an evening chronotype. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 30;214(3):357–64.
86. McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, Takahashi JS, White FJ, Cooper DC, et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the *Clock* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9377–81.
87. Reinberg A. *Chronobiologie et travail posté*. Paris EMC. 1986.
88. Andlauer P, Reinberg A, Fourré L, Battle W, Duverneuil G. Amplitude of the oral temperature circadian rhythm and the tolerance to shift-work. *J Physiol (Paris)*. 1979;75(5):507–12.
89. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 Feb 15;132(4):924–31.

90. Granda TG, Liu X-H, Smaaland R, Cermakian N, Filipski E, Sassone-Corsi P, et al. Circadian regulation of cell cycle and apoptosis proteins in mouse bone marrow and tumor. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2005 Feb;19(2):304–6.
91. Jauhar P, Weller MP. Psychiatric morbidity and time zone changes: a study of patients from Heathrow airport. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1982 Mar;140:231–5.
92. Dagan Y, Eisenstein M. Circadian rhythm sleep disorders: toward a more precise definition and diagnosis. *Chronobiol Int*. 1999 Mar;16(2):213–22.
93. Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA, et al. Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 1990 Aug;13(4):354–61.
94. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig*. 2011 Dec;8(4):275–87.
95. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*. 1985 Sep 2;342(1):37–44.
96. Sechter D. Apports de la chronobiologie à la psychiatrie. *EM-Consulte*. 1996.
97. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry*. 1982 May;39(5):559–65.
98. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res*. 1999 Jun 30;86(3):267–70.
99. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;66(3):298–301.
100. Even C. Photothérapie. *EMC - Psychiatr*. 2012;9(2):1–9.
101. Bauer MS, Kurtz JW, Rubin LB, Marcus JG. Mood and behavioral effects of four-week light treatment in winter depressives and controls. *J Psychiatr Res*. 1994 Apr;28(2):135–45.
102. Chan PK, Lam RW, Perry KF. Mania precipitated by light therapy for patients with SAD. *J Clin Psychiatry*. 1994 Oct;55(10):454.
103. Klerman GL, Dimascio A, Weissman M, Prusoff B, Paykel ES. Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 1974 Feb;131(2):186–91.
104. Weissman MM, Prusoff BA, Dimascio A, Neu C, Goklaney M, Klerman GL. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry*. 1979 Apr;136(4B):555–8.
105. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. [Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)]. *L'Encéphale*. 2010 Dec;36 Suppl 6:S206–17.

106. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):996–1004.
107. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2008 Dec;165(12):1559–65.
108. Wyatt JK, Dijk D-J, Ritz-de Cecco A, Ronda JM, Czeisler CA. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep*. 2006 May;29(5):609–18.
109. Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI. A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. *J Physiol*. 2008 Jan 15;586(2):639–47.
110. Klemfuss H. Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol Ther*. 1992;56(1):53–78.
111. Gould TD, Manji HK. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jul;30(7):1223–37.
112. Castro LMR, Gallant M, Niles LP. Novel targets for valproic acid: up-regulation of melatonin receptors and neurotrophic factors in C6 glioma cells. *J Neurochem*. 2005 Dec;95(5):1227–36.
113. Ogden CA, Rich ME, Schork NJ, Paulus MP, Geyer MA, Lohr JB, et al. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders: an expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry*. 2004 Nov;9(11):1007–29.
114. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry*. 2006 Oct 15;60(8):896–9.
115. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1978 Nov;133:429–35.
116. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):573–83.
117. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22–33;quiz 34–57.
118. Rosenthal, N.E. Seasonal affective disorder: relevance for treatment and research of bulimia. In: Hudson, JI, Pope, HG (Eds), *Psychobiology of Bulimia*. American Psychiatric Press, Washington, DC; 1987. p. 205–28.
119. Smith PA, Brown DF, Di Milia L, Wragg C. The use of the Circadian Type Inventory as a measure of the circadian constructs of vigour and rigidity. *Ergonomics*. 1993 Mar;36(1-3):169–75.

120. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97–110.
121. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème édition, texte révisé. Masson. 1994.
122. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Sep;46(9):823–33.
123. Kuehner RM, Vaswani D, Raheja UK, Sleemi A, Yousufi H, Mohyuddin H, et al. Test-retest reliability of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire in Old Order Amish. *Int J Disabil Hum Dev IJDHD.* 2013 Feb;12(1):87–90.
124. Boudebessé C, Lajnef M, Geoffroy PA, Bellivier F, Nieto I, Gard S, et al. Chronotypes of bipolar patients in remission: validation of the French version of the circadian type inventory in the FACE-BD sample. *Chronobiol Int.* 2013 Oct;30(8):1042–9.
125. Caci H, Nadalet L, Staccini P, Myquel M, Boyer P. Psychometric properties of the French version of the composite scale of morningness in adults. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 1999 Sep;14(5):284–90.
126. Tonetti L, Adan A, Caci H, De Pascalis V, Fabbri M, Natale V. Morningness-eveningness preference and sensation seeking. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2010 Mar;25(2):111–5.
127. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 2012 Nov;29(9):1153–75.
128. Drennan MD, Klauber MR, Kripke DF, Goyette LM. The effects of depression and age on the Horne-Ostberg morningness-eveningness score. *J Affect Disord.* 1991 Oct;23(2):93–8.
129. Lee H-J, Rex KM, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Kripke DF. Delayed sleep phase syndrome is related to seasonal affective disorder. *J Affect Disord.* 2011 Oct;133(3):573–9.
130. Boudebessé C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int.* 2014 Jun;31(5):698–704.
131. Kim JS, Ha TH, Chang JS, Park YS, Huh I, Kim J, et al. Seasonality and its distinct clinical correlates in bipolar II disorder. *Psychiatry Res.* 2015 Feb 28;225(3):540–4.
132. Murray G. Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord.* 2003 Sep;76(1-3):15–22.
133. Natale V, Adan A, Scapellato P. Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res.* 2005 Jul 15;136(1):51–60.
134. Tonetti L, Fabbri M, Martoni M, Natale V. Circadian type and mood seasonality in adolescents. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Mar;66(2):157–9.

135. Zhang L, Evans DS, Raheja UK, Stephens SH, Stiller JW, Reeves GM, et al. Chronotype and seasonality: Morningness is associated with lower seasonal mood and behavior changes in the Old Order Amish. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:209–14.
136. Chung JK, Lee KY, Kim SH, Kim E-J, Jeong SH, Jung HY, et al. Circadian Rhythm Characteristics in Mood Disorders: Comparison among Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder and Recurrent Major Depressive Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2012 Aug;10(2):110–6.
137. Li J, Lu W-Q, Beesley S, Loudon ASI, Meng Q-J. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One*. 2012;7(3):e33292.
138. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 10;104(15):6406–11.
139. Lee Di Milia PAS. A validation of the revised circadian type inventory in a working sample. *Personal Individ Differ - Individ Differ*. 2005;39(7):1293–305.
140. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT). *L'Encéphale*. 2010 Dec;36 Suppl 6:S206–17.
141. Favre S, Aubry J-M, Gex-Fabry M, Ragama-Pardos E, McQuillan A, Bertschy G. Translation and validation of a French version of the Young Mania Rating Scale (YMRS). *L'Encéphale*. 2003 Dec;29(6):499–505.
142. Rush AJ, Bernstein IH, Trivedi MH, Carmody TJ, Wisniewski S, Mundt JC, et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report. *Biol Psychiatry*. 2006 Mar 15;59(6):493–501.

## Table des annexes

- **Annexe 1 : Composite scale of morningness (CSM)**
- **Annexe 2 : Inventaire du type circadien**
- **Annexe 3 : Spécificateur de saisonnalité, DSM-IV-TR**
- **Annexe 4 : Critères d'un épisode dépressif majeur, DSM-IV-TR**
- **Annexe 5 : Echelle métrologique des rythmes sociaux**
- **Annexe 6 : Questionnaire d'inclusion**
- **Annexe 7 : Young Mania Rating Scale (YMRS)**
- **Annexe 8 : Quick Inventory Depressive Scale**
- **Annexe 9 : Seasonal Pattern Assessment Questionnaire**

## Annexe 1 : Composite scale of morningness (CSM)

D'après Horne et Ostberg (120)

### CSM: COMPOSITE SCALE OF MORNINGNESS

Les 13 questions suivantes concernent vos rythmes veille-sommeil et activité-repos. Cochez une seule réponse par question.

1. En ne considérant que le rythme de vie qui vous convient le mieux, à quelle heure vous leveriez-vous en étant entièrement libre d'organiser votre journée ?

- entre 5h 00 et 6h 30
- entre 6h 30 et 7h 45
- entre 7h 45 et 9h 45
- entre 9h45 et 11h 00
- entre 11h00 et midi

2. En ne considérant que le rythme de vie qui vous convient le mieux, à quelle heure vous coucheriez-vous sachant que vous êtes entièrement libre d'organiser votre soirée ?

- entre 20h 00 et 21h 00
- entre 21h 00 et 22h 15
- entre 22h 15 et 0h 30
- entre 0h 30 et 1h 45
- entre 1h 45 et 3h 00

3. Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières, etc.), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?

- pas facile du tout
- pas très facile
- assez facile
- très facile

4. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- pas du tout réveillé
- peu éveillé
- relativement éveillé
- très éveillé

5. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- très fatigué
- plutôt fatigué
- plutôt en forme
- tout à fait frais et dispos

6. Vous avez décidé de faire un sport. Un ami vous suggère de faire deux fois par semaine des séances d'une heure. Le meilleur moment pour lui est de 7 à 8 heures du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme pensez-vous être ?

- Bonne forme
- Forme raisonnable
- Vous trouvez cela difficile
- Vous trouvez cela très difficile

7. A quelle heure dans la soirée vous sentez-vous fatigué au point de devoir aller vous coucher ?

- entre 20h 00 et 21h 00
- entre 21h 00 et 22h 15
- entre 22h 15 et 0h 30
- entre 0h 30 et 1h 45
- entre 1h 45 et 3h 00

8. Vous devez être à votre maximum de performance pour un examen écrit qui dure 2 heures. On vous laisse libre de choisir l'heure à laquelle vous pensez être le plus efficace. Ce sera :

- entre 8h 00 et 10h 00
- entre 11h 00 et 13h 00
- entre 15h 00 et 17h 00
- entre 19h 00 et 21h 00

9. On entend souvent dire que telle personne est "du matin" et que telle autre personne est "du soir". En ce qui vous concerne, vous seriez :

- tout à fait "du matin"
- plutôt "du matin" que "du soir"
- plutôt "du soir" que "du matin"
- tout à fait "du soir"

10. A quelle heure vous lèveriez-vous en prévision d'une journée de travail de 8 heures que vous êtes totalement libre d'organiser ?

- avant 6h 30
- entre 6h 30 et 7h 30
- entre 7h 30 et 8h 30
- après 8h 30

11. Si vous deviez toujours vous lever à 6h 30, cela vous paraîtrait ?

- affreusement difficile
- plutôt difficile et déplaisant
- déplaisant sans plus
- sans aucune difficulté

12. Après une bonne nuit de sommeil, combien de temps vous faut-il pour être pleinement réveillé ?

- moins de 10 minutes
- entre 10 et 20 minutes
- entre 21 et 40 minutes
- plus de 40 minutes

13. Dans quelle partie de la journée êtes-vous le plus actif ?

- nettement actif le matin (bien réveillé le matin et fatigué le soir)
- plutôt actif le matin
- plutôt actif le soir
- nettement actif le soir (fatigué le matin et bien réveillé le soir)

## COMPOSITE SCALE OF MORNINGNESS (CSM)

Smith et al. *Journal of Applied Psychology* 1989- 74(5), 728-738

CSM1  
entre 5h 00 et 6h 30 = 5  
entre 6h 30 et 7h 45= 4  
entre 7h 45 et 9h 45= 3  
entre 9h45 et 11h 00= 2  
entre 11h00 et midi= 1

CSM2  
entre 20h 00 et 21h 00=5  
entre 21h 00 et 22h 15=4  
entre 22h 15 et 0h 30=3  
entre 0h 30 et 1h 45=2  
entre 1h 45 et 3h 00=1

CSM3.  
pas facile du tout=1  
pas très facile=2  
assez facile=3  
très facile=4

CSM4  
pas du tout réveillé=1  
peu éveillé=2  
relativement éveillé=3  
très éveillé=4

CSM5  
très fatigué=1  
plutôt fatigué=2  
plutôt en forme=3  
tout à fait frais et dispos=4

CSM6  
Bonne forme=4  
Forme raisonnable=3  
Vous trouvez cela difficile=2  
Vous trouvez cela très difficile=1

CSM7  
entre 20h 00 et 21h 00=5  
entre 21h 00 et 22h 15=4  
entre 22h 15 et 0h 30=3  
entre 0h 30 et 1h 45=2  
entre 1h 45 et 3h 00=1

CSM8  
entre 8h 00 et 10h 00=4  
entre 11h 00 et 13h 00=3  
entre 15h 00 et 17h 00=2  
entre 19h 00 et 21h 00=1

CSM9  
tout à fait "du matin"=4  
plutôt "du matin" que "du soir"=3  
plutôt "du soir" que "du matin"=2  
tout à fait "du soir"=1

CSM10  
avant 6h 30=4  
entre 6h 30 et 7h 30=3  
entre 7h 30 et 8h 30=2  
après 8h 30=1

CSM11  
affreusement difficile=1  
plutôt difficile et déplaisant=2  
déplaisant sans plus=3  
sans aucune difficulté=4

CSM12  
moins de 10 minutes=4  
entre 11 et 20 minutes=3  
entre 21 et 40 minutes=2  
plus de 40 minutes=1

CSM13  
nettement actif le matin =4  
plutôt actif le matin=3  
plutôt actif le soir=2  
nettement actif le soir =1

Le score total est la somme des 13 items (compris entre 13 et 55).

En population française : (données du protocole génétique BP)

	Bipolar (n = 101)	Controls (n = 72)		p
CSM	36.94 (±7.9)	39.46(±6.2)	t=2.4	0.02

Les sujets atteints de TB sont plus 'du soir'.

### Interprétation/utilité

Un score  $\leq 30$  indique un sujet du soir, un score  $\geq 45$  un sujet du matin. Entre les deux, les sujets sont de type intermédiaire.

Les patients atteints de TB sont souvent de typologie 'du soir', sachant qu'avec l'âge, le chronotype se matinalise.

Les typologie 'du soir' ont plus d'habitudes irrégulières de sommeil (voir avec le PSQI), s'exposent moins à la lumière du jour (vérifier le lien avec une éventuelle saisonnalité), ont une plus grande latence d'endormissement et auraient plus d'anomalies métaboliques (notamment surpoids/obésité).

## Annexe 2 : Inventaire du type circadien

D'après Di Milla et al. (139)

### INVENTAIRE DU TYPE CIRCADIEN

Les questions suivantes concernent vos habitudes quotidiennes et vos préférences. Merci d'indiquer ce que vous préférez faire ou pouvez faire mais pas ce que vous êtes forcés de faire en raison d'engagements professionnels. Merci de répondre aux questions le plus rapidement possible (entourez une seule réponse par question).

	presque jamais	rarement	parfois	en général	presque toujours
(a) Avez-vous tendance à avoir besoin de plus de sommeil que les autres personnes ?					
(b) Si vous aviez à faire un certain travail au milieu de la nuit, pensez-vous que vous pourriez le faire presque aussi facilement qu'à une heure plus normale de la journée ?					
(c) Est-ce que vous trouvez qu'il est difficile de vous réveiller correctement si vous êtes réveillé à une heure inhabituelle ?					
(d) Aimez-vous travailler à des heures inhabituelles du jour ou de la nuit ?					
(e) Si vous allez au lit très tard, avez-vous besoin de dormir plus tard le lendemain matin ?					
(f) Si vous avez beaucoup à faire, pouvez-vous travailler tard le soir pour terminer sans être trop fatigué ?					
(g) Vous sentez-vous endormi pendant un certain temps après le réveil le matin ?					
(h) Trouvez-vous aussi facile de travailler tard la nuit que tôt le matin ?					
(i) Si vous devez vous lever très tôt un matin, avez-vous tendance à vous sentir fatigué toute la journée ?					
(j) Seriez-vous aussi content de faire quelque chose au milieu de la nuit que pendant la journée ?					
(k) Devez-vous compter sur un réveil, ou sur quelqu'un d'autre, pour vous réveiller le matin ?					34

## Inventaire du type circadien - Di Milia et al. 2005

Di Milia L, Smith PA, Folkard S. A validation of the revised circadian type inventory in a working sample. *Personality and Individual Differences* 39 (2005) 1293–1305

### Cotation

1 = presque jamais / 2 = rarement / 3 = parfois / 4 = en général / 5 = presque toujours

**Flexibility/rigidity score** = 2 + 4 + 6 + 8 + 10 (5-25)

Un score élevé indique une tendance à être flexible.

Évalue la stabilité des habitudes de sommeil. Les sujets rigides sont moins capables d'aller se coucher tôt et de dormir à des horaires inhabituels.

**Languid/vigorous score** = 1 + 3 + 5 + 7 + 9 + 11 (6-30)

Un score élevé indique une tendance à être languide.

Évalue l'amplitude des rythmes. Les sujets languides ont des difficultés à lutter contre la somnolence et se sentent léthargiques après une nuit courte.

**Les sujets vigoureux et flexibles sont mieux ajustés dans leurs rythmes circadiens.**

En population française : (données du protocole génétique BP)

	Bipolar (n = 101)	Controls (n = 72)	Statistical analysis	
			Test statistic	p
CTI-FR (Flexible/Rigide)	12.23 (±4.4)	13.67 (±4.6)	t=2.1	0.037
CTI-LV (Languid/Vigorous)	19.16(±5.9)	15.64(±4.5)	t=-4.4	<.0001

Les sujets atteints de TB sont moins flexibles et plus languides (donc moins bien adaptés dans leurs rythmes circadiens).

### Interprétation/utilité

Les sujets vigoureux sont plus alertes que les sujets languides durant la journée et sont moins influencés par l'inertie de sommeil au réveil. Les sujets vigoureux ont besoin de moins de sommeil.

Les sujets flexibles ont également besoin de moins de sommeil que les sujets rigides.

A mettre en lien avec le PSQI afin de déterminer si le sujet a des rythmes et un temps de sommeil adaptés et s'il se sent somnolent dans la journée (en lien avec l'Epworth).

Orienté vers des stratégies psycho-éducatives autour de l'hygiène de sommeil.

### Annexe 3 : Spécificateur de saisonnalité, DSM-IV-TR (121)

*Spécifier si :*

Avec caractère saisonnier (peut s'appliquer aux modalités évolutives des Épisodes dépressifs majeurs, des Troubles bipolaires I et II ou du Trouble dépressif majeur récurrent).

A. Il existe une relation temporelle régulière entre la survenue des Épisodes dépressifs majeurs du Trouble bipolaire I ou bipolaire II ou du Trouble dépressif majeur récurrent et une période particulière de l'année (p. ex., début régulier des Épisodes dépressifs majeurs à l'automne ou en hiver).

N.-B. : Ne pas inclure les cas où il y a une relation évidente entre la saison et un stress psychosocial (p. ex., chômage régulier chaque hiver).

B. Les rémissions complètes (ou la transformation d'une dépression en une manie ou une hypomanie) surviennent aussi au cours d'une période particulière de l'année (p. ex., disparition de la dépression au printemps).

C. Présence d'au moins deux Épisodes dépressifs majeurs au cours des deux dernières années, confirmant la présence d'une relation temporelle saisonnière selon la définition des critères A et B. Aucun Episode dépressif majeur de caractère non saisonnier n'est survenu au cours de cette période.

D. Au cours de la vie entière du sujet, les Épisodes dépressifs majeurs saisonniers (décrits ci-dessus) sont nettement plus nombreux que les Épisodes dépressifs majeurs non saisonniers.

## Annexe 4 : Critères d'un épisode dépressif majeur, DSM-IV-TR (121)

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 (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : 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 (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
- (2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- (4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- (5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- (6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- (7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- (8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- (9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes 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 aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., 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 pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychologiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

## Annexe 5 : Echelle métrologique des rythmes sociaux

D'après Bottai, 2010 (140)

From © Ellen Frank, Guilford Press 2005  
**ECHELLE METROLOGIQUE DE RYTHMES SOCIAUX - SRM II (Version Française modifiée - Dr T BOTTAI) - BIPOLAIRE**

Consignes :  
 Inscrivez l'heure à laquelle vous souhaitez idéalement faire ces activités quotidiennes  
 Indiquez le jour de la semaine dans chaque colonne (Lundi, mardi, mercredi...)  
 Notez l'heure à laquelle vous avez réellement fait ces activités chaque jour  
 Indiquez si des personnes ont été impliquées dans l'activité : 0=seul(e) ; 1= autre personne présente ; 2= autre(s) personne(s) motivante(s)

Semaine du :  
 au :

ACTIVITE	HEURE IDEALE	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3		JOUR 4		JOUR 5		JOUR 6		JOUR 7	
		HEURE	Pers												
Lever															
1 <sup>er</sup> contact avec une personne															
Début d'une activité															
Diner															
Coucher															
Evaluation de l'humeur entre -5 et +5 -5 = très déprimé +5 = très euphorique															
Evaluation du niveau d'énergie entre -5 et +5 -5 = très lent & fatigué +5 = très énergique, actif															
Evènement marquant relationnel															

Humeur : -5= très déprimé, 0= normal, +5= très euphorique      Energie : -5= très lent et fatigué, 0= normal, +5= très énergique et actif

Nom & Prénom :

## Annexe 6 : Questionnaire d'inclusion

<i>Numéro d'inclusion :</i>	
-----------------------------	--

QIDS	
YOUNG	
SPAQ	
CTI	
CSM	

### Données patient

Age : Sexe : Niveau d'études (brevet, bac, bac+...) : Travail : oui / non Si oui : horaires réguliers / travail posté / travail de nuit / autre : Enfants : oui / non ;
--

Antécédents personnels d'épisodes dépressifs, maniaques :
---

Antécédents familiaux psychiatriques :
--

Trouble bipolaire : type 1 / type 2 Age du début des troubles :
--

Traitement actuel :
---------------------

Comorbidités (MINI) :
-----------------------

## Annexe 7 : Young Mania Rating Scale (YMRS)

D'après Favre, 2003 (141)

### ECHELLE DE MANIE de R.C. YOUNG (YMRS)

*CONSIGNES : Guide pour attribuer des points aux items : le but de chaque item est d'estimer la sévérité de cette anomalie chez le patient. Lorsque plusieurs descriptions sont données pour un degré particulier de sévérité, une seule description est suffisante pour pouvoir attribuer ce degré. Les descriptions données sont des guides. On peut les ignorer si c'est nécessaire pour évaluer la sévérité, mais ceci doit plutôt être l'exception que la règle.*

#### 1. Elevation de l'humeur

0. Absente

1. Légèrement ou possiblement élevée lorsqu'on l'interroge
2. élévation subjective nette ; optimiste, plein d'assurance ; gai ; contenu approprié
3. ELEVÉE, au contenu appropriée, plaisantin
4. Euphorique ; rires inappropriés ; chante

#### 2. Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes

1. Subjectivement élevées
2. Animé ; expression gestuelle plus élevée
3. Energie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé)
4. Excitation motrice ; hyperactivité continue (ne peut être calmé)

#### 3. Intérêt sexuel

0. Normal, non augmenté

1. Augmentation légère ou possible
2. Clairement augmenté lorsqu'on l'interroge
3. Parle spontanément de la sexualité ; élabore sur des thèmes sexuels ; se décrit comme étant hyper sexuel
4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe, ou l'évaluateur)

#### 4. Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil

1. Dort jusqu'à une heure de moins que d'habitude
2. Sommeil réduit de plus d'une heure par rapport à d'habitude
3. Rapporte un moins grand besoin de sommeil
4. Nie le besoin de sommeil

#### 5. Irritabilité

0. Absente

2. Subjectivement augmentée
4. Irritable par moment durant l'entretien ; épisodes récents d'énervement ou de colère dans le service
6. Fréquemment irritable durant l'entretien ; brusque ; abrupt
8. Hostile, non coopératif ; évaluation impossible

#### 6. Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté

2. Se sent bavard
4. Augmentation du débit et de la quantité par moment ; prolix par moment
6. Soutenu ; augmentation consistante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre
8. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours continu

#### 7. Langage - troubles de la pensée

0. Absent

1. Circonstanciel ; légère distractivité ; pensées rapides
2. Distractivité ; perd le fil de ses idées ; change fréquemment de sujet ; pensées accélérées
3. Fuite des idées ; réponses hors sujet ; difficile à suivre ; fait des rimes ; écholalie
4. Incohérent ; communication impossible

## 8. Contenu

- 0. Normal
- 2. Projets discutables ; intérêts nouveaux
- 4. Projet(s) particulier(s) ; hyper religieux
- 6. Idées de grandeur ou de persécution ; idées de référence
- 8. délires ; hallucinations

## 9. Comportement agressif et perturbateur

- 0. Absent, coopératif
- 2. Sarcastique ; parle fort par moment, sur la défensive
- 4. Exigeant ; fait des menaces dans le service
- 6. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile
- 8. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible

## 10. Apparence

- 0. Soignée et habillement adéquat
- 1. Légèrement négligé
- 2. Peu soigné ; modérément débraillé ; trop habillé
- 3. Débraillé ; à moitié nu ; maquillage criard
- 4. Complètement négligé ; orné ; accoutrement bizarre

## 11. Introspection

- 0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement
- 1. Eventuellement malade
- 2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie
- 3. Admet de possibles changements de comportement, mais nie la maladie
- 4. Nie tout changement de comportement

Traduction S. Favre, J.-M. Aubry, A. McQuillan, G. Bertschy  
L'Encéphale, 2003 ; XXIX : 499-505, cahier 1

## Annexe 8 : Quick Inventory Depressive Scale

D'après Rush, 2006 (142)

### AUTO-QUESTIONNAIRE COURT SUR LES SYMPTÔMES DE LA DÉPRESSION (Version française de la QIDS-SR16)

**PARTIE 1 :** *Pour chaque item, veuillez entourer l'affirmation qui correspond le mieux à votre situation des 7 derniers jours.*

1. Endormissement :

- 0 Je ne mets jamais plus de 30 minutes à m'endormir.
- 1 Moins d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.
- 2 Plus d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.
- 3 Plus d'une fois sur deux, je mets plus d'une heure à m'endormir.

2. Sommeil pendant la nuit :

- 0 Je ne me réveille pas la nuit.
- 1 J'ai un sommeil agité, léger et quelques réveils brefs chaque nuit.
- 2 Je me réveille au moins une fois par nuit, mais je me rendors facilement.
- 3 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé(e) 20 minutes ou plus.

3. Réveil avant l'heure prévue :

- 0 La plupart du temps, je me réveille 30 minutes ou moins avant le moment où je dois me lever.
- 1 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.
- 2 Je me réveille presque toujours une heure ou plus avant le moment où je dois me lever, mais je finis par me rendormir.
- 3 Je me réveille au moins une heure avant le moment où je dois me lever et je n'arrive pas à me rendormir.

4. Sommeil excessif :

- 0 Je ne dors pas plus de 7 à 8 heures par nuit, et je ne fais pas de sieste dans la journée.
- 1 Je ne dors pas plus de 10 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.
- 2 Je ne dors pas plus de 12 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.
- 3 Je dors plus de 12 heures sur un jour entier de 24 heures, siestes comprises.

5. Tristesse :

- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens triste moins de la moitié du temps.
- 2 Je me sens triste plus de la moitié du temps.
- 3 Je me sens triste presque tout le temps.

6. Diminution de l'appétit :

- 0 J'ai le même appétit que d'habitude.
- 1 Je mange un peu moins souvent ou en plus petite quantité que d'habitude.
- 2 Je mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en me forçant.
- 3 Je mange rarement sur un jour entier de 24 heures et seulement en me forçant énormément ou quand on me persuade de manger.

7. Augmentation de l'appétit :

- 0 J'ai le même appétit que d'habitude.
- 1 J'éprouve le besoin de manger plus souvent que d'habitude.
- 2 Je mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grosse quantité que d'habitude.
- 3 J'éprouve un grand besoin de manger plus que d'habitude pendant et entre les repas.

8. Perte de poids (au cours des 15 derniers jours) :

- 0 Mon poids n'a pas changé.
- 1 J'ai l'impression d'avoir perdu un peu de poids.
- 2 J'ai perdu 1 kg ou plus.
- 3 J'ai perdu plus de 2 kg.

9. Prise de poids (au cours des 15 derniers jours) :
- 0 Mon poids n'a pas changé.
  - 1 J'ai l'impression d'avoir pris un peu de poids.
  - 2 J'ai pris 1 kg ou plus.
  - 3 J'ai pris plus de 2 kg.

**PARTIE 2** : Pour chaque item, veuillez entourer l'affirmation qui correspond le mieux à votre situation des 7 derniers jours.

10. Concentration/Prise de décisions :
- 0 Il n'y a aucun changement dans ma capacité habituelle à me concentrer ou à prendre des décisions.
  - 1 Je me sens parfois indécis(e) ou je trouve parfois que ma concentration est limitée.
  - 2 La plupart du temps, j'ai du mal à me concentrer ou à prendre des décisions.
  - 3 Je n'arrive pas me concentrer assez pour lire ou je n'arrive pas à prendre des décisions même si elles sont insignifiantes.
11. Opinion de moi-même :
- 0 Je considère que j'ai autant de valeur que les autres et que je suis aussi méritant(e) que les autres.
  - 1 Je me critique plus que d'habitude.
  - 2 Je crois fortement que je cause des problèmes aux autres.
  - 3 Je pense presque tout le temps à mes petits et mes gros défauts.
12. Idées de mort ou de suicide :
- 0 Je ne pense pas au suicide ni à la mort.
  - 1 Je pense que la vie est sans intérêt ou je me demande si elle vaut la peine d'être vécue.
  - 2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.
  - 3 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par jours en détail, j'ai envisagé le suicide de manière précise ou j'ai réellement tenté de mettre fin à mes jours.
13. Enthousiasme général :
- 0 Il n'y pas de changement par rapport à d'habitude dans la manière dont je m'intéresse aux gens ou à mes activités.
  - 1 Je me rends compte que je m'intéresse moins aux gens et à mes activités.
  - 2 Je me rends compte que je n'ai d'intérêt que pour une ou deux des activités que j'avais auparavant.
  - 3 Je n'ai pratiquement plus d'intérêt pour les activités que j'avais auparavant.
14. Énergie :
- 0 J'ai autant d'énergie que d'habitude.
  - 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
  - 2 Je dois faire un gros effort pour commencer ou terminer mes activités quotidiennes (par exemple, faire les courses, les devoirs, la cuisine ou aller au travail).
  - 3 Je ne peux vraiment pas faire mes activités quotidiennes parce que je n'ai simplement plus d'énergie.
15. Impression de ralentissement :
- 0 Je pense, je parle et je bouge aussi vite que d'habitude.
  - 1 Je trouve que je réfléchis plus lentement ou que ma voix est étouffée ou monocorde.
  - 2 Il me faut plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions et je suis sûr(e) que je réfléchis plus lentement.
  - 3 Je suis souvent incapable de répondre aux questions si je ne fais pas de gros efforts.
16. Impression d'agitation :
- 0 Je ne me sens pas agité(e).
  - 1 Je suis souvent agité(e), je me tords les mains ou j'ai besoin de changer de position quand je suis assis(e).
  - 2 J'éprouve le besoin soudain de bouger et je suis plutôt agité(e).
  - 3 Par moments, je suis incapable de rester assis(e) et j'ai besoin de faire les cent pas.

## Annexe 9 : Seasonal Pattern Assessment Questionnaire

D'après Rosenthal, 1987 (118)

Le propos de ce questionnaire est de découvrir comment votre humeur et votre comportement changent d'une saison à l'autre.

Nous sommes intéressés par votre expérience, et non par ce que vous avez pu observer chez les autres.

### 1. Quelle est l'intensité des changements avec les saisons :

	Pas de changement	Changement faible	Changement modéré	Changement marqué	Changement extrêmement marqué
Durée de sommeil	0	1	2	3	4
Activité sociale	0	1	2	3	4
Humeur (bien-être)	0	1	2	3	4
Poids	0	1	2	3	4
Appétit	0	1	2	3	4
Niveau d'énergie	0	1	2	3	4

### 2. Si votre comportement change avec les saisons, le ressentez-vous comme un problème ?

Non

Oui, c'est un problème pour moi :

- faible 1
- modéré 2
- marqué 3
- très marqué 4
- handicapant 5

## Table des figures

<b>Figure 1 :</b> Le système circadien D'après P. Pévet, poster Encéphale (2007)	<b>page 31</b>
<b>Figure 2 :</b> Gènes circadiens D'après E. Challet et al. (2009)	<b>page 33</b>
<b>Figure 3 :</b> Pics saisonniers des admissions pour épisodes thymiques dans les troubles bipolaires D'après Geoffroy et al. (56)	<b>page 47</b>
<b>Figure 4 :</b> Relation entre trouble affectif saisonnier (TAS) et troubles bipolaires (TBP)	<b>page 53</b>
<b>Figure 5 :</b> Répartition des scores globaux de saisonnalité (SGS) de la SPAQ	<b>page 75</b>

## Table des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Comorbidités évaluées par la MINI	<b><i>page 72</i></b>
<b>Tableau 2 :</b> Traitements utilisés dans notre population d'étude	<b><i>page 73</i></b>
<b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques comportementales circadiennes	<b><i>page 74</i></b>
<b>Tableau 4 :</b> Diagnostic de trouble affectif saisonnier (TAS) en fonction du type de trouble bipolaire	<b><i>page 75</i></b>
<b>Tableau 5 :</b> Diagnostic de trouble anxieux généralisé (TAG) en fonction de la présence ou non d'un trouble affectif saisonnier (TAS)	<b><i>page 76</i></b>



## 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.*

**Thomas CHASSANG**

## **Troubles bipolaires et rythmes biologiques : une étude des caractéristiques circadiennes et de saisonnalité d'une population de patients souffrant de troubles bipolaires**

### **Résumé :**

Les patients souffrant de troubles bipolaires (TBP) présentent des perturbations de leurs rythmes biologiques. Ces perturbations se traduisent par des anomalies des rythmes circadiens et une fréquence importante d'épisodes thymiques saisonniers. Nous avons voulu évaluer dans un premier temps les caractéristiques des rythmes biologiques ainsi que la prévalence du trouble affectif saisonnier (TAS) dans une population de 36 patients souffrant de TBP. Nous avons utilisé la *Composite Scale of Morningness* (CSM), l'inventaire du Type Circadien (CTI) et le *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire* (SPAQ). Nous avons ensuite recherché des associations de ces paramètres entre eux et avec d'autres critères (socio-démographiques, comorbidités, traitements utilisés). Nous avons retrouvé une plus grande vespéralité, une plus grande languidité et une flexibilité plus importante des patients bipolaires comparés à la population générale. La prévalence du TAS était de 30,6%, affectant plus les TBP de type 2 que de les TBP de type 1. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les patients « avec TAS » et « sans TAS » aux scores de CTI et CSM. Les patients souffrant d'un TBP de type 2 avaient des scores de languidité plus élevés que les TBP de type 1. La présence d'un traitement par lithium était associée à des scores de matinalité plus importants. En dehors des scores de flexibilité du CTI, la description de notre population était conforme aux résultats d'autres études sur les caractéristiques circadiennes et la prévalence du TAS. Ces résultats attestent de l'importance des rythmes biologiques dans la compréhension de la physiopathologie et de la thérapeutique des troubles bipolaires.

**Mots-clés :** troubles bipolaires, trouble affectif saisonnier, rythmes circadiens, saisonnalité

---

## **Bipolar disorders and biological rhythms: a study of circadian characteristics and seasonality in a population of patients with bipolar disorders**

### **Abstract :**

Patients with bipolar disorders (BD) have biological rhythms disruptions. Those disruptions result into circadian rhythms disorders and frequent seasonal mood episodes. At first, we wanted to assess biological rhythms characteristics and seasonal affective disorder (SAD) prevalence in a population of 36 BD patients. We used the Composite Scale of Morningness (CSM), the Circadian Type Inventory (CTI) and the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Then, we looked for associations within these parameters and with other criteria (socio-demographic, comorbidities, prescribed drugs). We found a greater eveningness, a greater languidity and a greater flexibility for bipolar patients compared with general population. SAD prevalence was 30.6% affecting more type 2 than type 1 BD. We didn't find any significant difference between patients "with SAD" and "without SAD" for CTI or CSM scores. Patients with type 2 BP had greater languidity scores than type 1 BP patients. Lithium treatment was associated with greater morningness scores. Apart from CTI flexibility scores, our population's circadian rhythms was in accordance with other studies' results regarding circadian characteristics and SAD prevalence. Those results attest to the importance of biological rhythms to understand physiopathology and therapeutics of bipolar disorders.

**Keywords :** bipolar disorder, seasonal affective disorder, circadian rhythms, seasonality