



Place de la chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie chez le patient bipolaire obèse : nouvelles perspectives

Aude Courie Le Tyrant

► To cite this version:

Aude Courie Le Tyrant. Place de la chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie chez le patient bipolaire obèse : nouvelles perspectives. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01251763>

HAL Id: dumas-01251763

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01251763>

Submitted on 6 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 119

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Place de la chirurgie bariatrique par sleeve gastrectomie chez le
patient bipolaire obèse : nouvelles perspectives

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2015

Par

Aude COURIE LE TYRANT

Née le 21 octobre 1982 à Saint-Germain-en-Laye (78)

Dirigée par Mme Le Docteur Agnès Pelletier

Jury :

M. Le Professeur Ibrahim Dagher Président
Mme Le Professeur Sylvie Naveau
M. Le Professeur Charles-Siegfried Peretti
M. Le Professeur Luc Montagnier
Mme Le Docteur Nora Hamdani



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Ibrahim Dagher, que je remercie chaleureusement de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Madame le Professeur Sylvie Naveau, pour m'avoir permis de réaliser mon étude dans son service et pour avoir accepté de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma gratitude.

A monsieur le Professeur Luc Montagnier de m'avoir fait l'honneur de sa présence et d'avoir accepté de juger cette thèse.

A monsieur le Professeur Charles-Siegfried Perreti pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

A Madame le Docteur Nora Hamdani pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et pour avoir accepté de le juger.

A monsieur le Professeur Saad Khoury pour ses précieux conseils et ses encouragements tout au long de ce travail.

Je remercie, enfin, le Docteur Agnès Pelletier d'avoir accepté avec enthousiasme de diriger ce travail.

A toute ma famille et mes amis.

A Rodi, Clément et Marie, je vous aime ...

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS.....	16
CHAPITRE 1 GENERALITES SUR LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	17
1.1 DEFINITION	17
1.2 PREVALENCE DES TROUBLES BIPOLAIRES	18
1.3 MORTALITE ET COMORBIDITES DES TROUBLES BIPOLAIRES.....	19
1.3.1 <i>Mortalité</i>	19
1.3.1.1 Par suicide.....	19
1.3.1.2 Hors suicides.....	19
1.3.2 <i>Comorbidités somatiques</i>	20
1.3.3 <i>Comorbidités Neuro-psychiatriques</i>	20
1.3.3.1 Trouble anxieux	21
1.3.3.2 Abus de substance	21
1.3.3.2 Troubles du comportement alimentaire (TCA)	22
1.3.3.4 Trouble de la personnalité.....	23
1.3.3.5 Troubles cognitifs et risque de démence.....	24
1.4 ANOMALIES DES STRUCTURES CEREBRALES DU PATIENT BIPOLAIRE	25
1.4.1 <i>Après le premier épisode</i>	25
1.4.2 <i>Evolution avec la répétition des épisodes</i>	25
1.5 CONSEQUENCES SOCIALES DU TROUBLE BIPOLAIRE	27
1.6 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE LA BIPOLARITE.....	28
CHAPITRE 2 GENERALITES SUR L'OBESITE.....	32
2.1 DEFINITION	32
2.2 EPIDEMIOLOGIE : PREVALENCE DE L'OBESITE	33
2.3 ETIOLOGIE DE L'OBESITE	36
2.3.1 <i>Facteurs génétiques</i>	36
2.3.2 <i>Evolution du mode de vie</i>	37
2.3.2.1 Augmentation de la consommation calorique.....	37
2.3.2.2 Modification de la dépense énergétique.....	38
2.3.3 <i>Environnement périnatal</i>	38
2.3.4 <i>Autres facteurs</i>	38
2.4 MORTALITE ET COMORBIDITES DE L'OBESITE.....	39
2.4.1 <i>Mortalité</i>	39
2.4.2 <i>Comorbidités somatiques</i>	40
2.4.2.1 Complications cardio-vasculaires.....	40
2.4.2.2 Les complications métaboliques.....	40
2.4.2.3 Les complications respiratoires	42
2.4.2.4 Autres complications	43
2.4.3 <i>Comorbidités neuro-psychiatriques</i>	43
2.4.3.1 Trouble du comportement alimentaire (TCA)	43
2.4.3.2 Trouble de l'humeur	45

2.4.3.3 Trouble anxieux	47
2.4.3.4 Abus de substance	47
2.4.3.5 Déficit cognitif.....	48
2.4.3.6. Risque de démence.....	50
2.5 DEFICIT COGNITIF ET ANOMALIES DE LA STRUCTURE CEREBRALE DU PATIENT OBESE.....	52
2.6 CONSEQUENCES SOCIALES DE L'OBESITE	54
2.7 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE	55
DEUXIEME PARTIE : RELATION ENTRE L'OBESITE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE	56
CHAPITRE 3 PREVALENCE ET FACTEURS PREDISPOSANTS A L'OBESITE CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE	57
3.1 PREVALENCE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE	57
3.2 FACTEURS PREDISPOSANT A L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE	59
3.2.1 <i>Les traitements psychotropes</i>	59
3.2.1.1 Les antipsychotiques.....	60
3.2.1.2 Les thymorégulateurs	63
3.2.1.3 Les antidépresseurs	64
3.2.1.4 Prise de poids et observance	65
3.2.2 <i>Autres facteurs prédisposant</i>	65
3.2.2.1 TCA.....	66
3.2.2.2 Comportements alimentaires malsains et sédentarité.....	67
3.2.2.3 Autres facteurs	67
DEUXIEME PARTIE	70
CHAPITRE 4 LE TROUBLE BIPOLAIRE AVEC OBESITE, UNE MALADIE PLUS GRAVE ?.....	71
4.1 L'OBESITE CHEZ LE BIPOLAIRE AGGRAVE LES RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET LES AUTRES MORBIDITES SOMATIQUES.....	71
4.2 L'OBESITE AGGRAVE LES SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE	72
4.2.1 <i>Une maladie plus sévère, plus longue avec plus de récurrences dépressives</i>	73
4.2.2 <i>Une augmentation de la suicidalité</i>	74
4.2.3 <i>Une augmentation des troubles anxieux comorbides</i>	74
4.2.4 <i>Une moins bonne réponse au traitement</i>	75
4.2.5 <i>Mais un risque plus faible d'addiction</i>	76
4.2.6 <i>De moins bonnes performances cognitives</i>	76
4.2.7 <i>Des anomalies singulières de la structure cérébrale</i>	77
4.3 L'OBESITE DEGRADE LA QUALITE DE VIE DU PATIENT BIPOLAIRE.....	79
4.4 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE	80
TROISIEME PARTIE : INFLAMMATION, OBESITE ET TROUBLE BIPOLAIRE	81
CHAPITRE 5 INTRODUCTION SUR L'INFLAMMATION,	82
5.1 L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE	82
5.1.1 <i>Immunité innée</i>	82
5.1.2 <i>Immunité adaptative</i>	82
5.2 L'INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE	83
5.2.1 <i>La réaction de phase aigue</i>	83
5.2.1.1 Composante locale de la réaction de phase aigüe ou réaction inflammatoire.....	83
5.2.1.2 Composante systémique	83
5.2.1.3 La composante centrale de la réaction de phase aigue.....	86
5.2.2 <i>Inflammation chronique</i>	87
CHAPITRE 6 INFLAMMATION ET MALADIE BIPOLAIRE	91

6.1 INFLAMMATION ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	91
6.1.1 Les voies d'accès des cytokines au cerveau	91
6.1.2 Les cytokines et l'humeur.....	92
6.1.2 Les cytokines et les altérations cognitives	95
6.2 INFLAMMATION ET TROUBLE BIPOLAIRE.....	97
6.2.1 Les marqueurs de l'inflammation dans le trouble bipolaire	98
6.2.1.1 Les cytokines.....	98
6.2.1.2 La CRP	101
6.2.2 Comment l'inflammation peut-elle induire ou aggraver le trouble bipolaire ?	102
6.2.2.1 Introduction.....	102
6.2.2.2 Dérégulation centrale par les cytokines du métabolisme des neurotransmetteurs.....	103
6.2.2.3 Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HPA : Hypotalamic-pituitary-adrenal axis)	109
6.2.2.4 Inflammation et activation de la microglie	117
6.2.2.5 Inflammation et stress oxydatif	122
6.3 ORIGINES POSSIBLES DE L'INFLAMMATION CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE	125
6.3.1 Sommeil et anomalies du rythme circadien.....	125
6.3.2 Le stress	125
6.3.3 Maladies auto immune.....	125
6.3.4 L'hypothèse retro-virale.....	126
6.3.5 Hypothèse génétique	126
6.3.6 Obésité (voir chapitre 9)	128
6.4 TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES.....	128
6.4.1 Effet anti-inflammatoire des traitements habituels utilisés dans la prise en charge du trouble BP ..	128
6.4.2 Les traitements spécifiquement anti-inflammatoires.....	129
6.4.2.1 Acide acetylsalicylique	129
6.4.2.2 Celecoxib.....	130
6.4.2.3 Minocycline	130
6.4.2.4 Agents Anti TNF	130
6.4.2.6 Les statines	131
CHAPITRE 7 INFLAMMATION ET OBESITE	134
7.1 INTRODUCTION.....	134
7.2 L'INFLAMMATION SYSTEMIQUE ASSOCIEE A L'OBESITE	134
7.3 ORIGINE DE L'INFLAMMATION DANS L'OBESITE.....	135
7.3.1 Le tissu adipeux comme source d'inflammation.....	135
7.3.1.1 Description des principales adipokines.....	137
7.3.1.2 Les relations entre l'inflammation du tissu adipeux et l'inflammation circulante.....	139
7.3.2 Rôle du microbiote intestinal.....	139
7.4 L'INFLAMMATION EST IMPLIQUEE DANS DE NOMBREUSES COMORBIDITES SOMATIQUES DE L'OBESITE	140
7.4.1 Diabète	141
7.4.2 Processus athérogène.....	142
7.5 L'INFLAMMATION DE L'OBESITE SERAIT AUSSI IMPLIQUEE DANS LA GENESE ET L'AGGRAVATION DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES	142
CHAPITRE 8 COMMENT L'INFLAMMATION DE L'OBESITE POURRAIT-ELLE INDUIRE LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES ?	144
8.1 OBESITE ET NEUROINFLAMMATION.....	144
8.1.1 Obésité, inflammation et troubles de l'humeur.....	144

8.1.2	<i>Obésité, inflammation et déficits cognitifs</i>	145
8.2	COMMENT L'INFLAMMATION DE L'OBESITE INDUIRAIT-ELLE LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ?	145
8.2.1	<i>Impact sur les neurotransmetteurs</i>	146
8.2.2	<i>Impact sur l'axe HPA</i>	147
8.2.3	<i>Impact sur le stress oxydatif</i>	149
8.2.4	<i>Impact sur l'activation de la microglie</i>	150
8.2.5	<i>Rôle possible des adipokines</i>	150
8.2.5.1	<i>La leptine</i>	150
8.2.5.2	<i>L'adiponectine, resistine</i>	153
CHAPITRE 9 AMELIORATION DU PROFIL INFLAMMATOIRE APRES PERTE DE POIDS EN GENERAL ET APRES SLEEVE GASTRECTOMIE EN PARTICULIER.		156
9.1	AMELIORATION DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES PERTE DE POIDS PAR REGIME	156
9.1.1	<i>L'effet antiinflammatoire est corrélé à la diminution de la masse adipeuse</i>	156
9.1.2	<i>L'intensité de la perte de poids joue un rôle important</i>	157
9.1.3	<i>Les marqueurs du stress oxydatif diminuent aussi</i>	158
9.1.4	<i>Le yoyo pondéral favorise l'inflammation</i>	158
9.2	AMELIORATION DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE.	159
9.2.1	<i>Réduction des paramètres inflammatoires</i>	159
9.2.2	<i>Réduction de l'expression des gènes inflammatoires</i>	160
9.2.3	<i>Rôle possible du microbiote intestinal</i>	160
9.2.4	<i>Relation entre l'évolution de l'inflammation et l'évolution des scores de dépression et de performances cognitives après chirurgie bariatrique</i>	161
9.2.4.1	<i>Sur la dépression</i>	161
9.2.4.2	<i>Sur les performances cognitives</i>	161
9.2.5	<i>Résultats obtenus avec la sleeve gastrectomie</i>	162
QUATRIEME PARTIE: PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE		164
CHAPITRE 10 PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE DANS LA POPULATION GENERALE		166
10.1	INTRODUCTION	166
10.1.1	<i>Identification des patients</i> :	166
10.1.2	<i>Objectif de la prise en charge</i> :	166
10.1.3	<i>Bénéfices attendus d'une perte de poids intentionnelle sur les comorbidités</i>	167
10.2	PRISE EN CHARGE DU POIDS :	167
10.2.1	<i>L'histoire pondérale</i>	167
10.2.2	<i>Les règles hygiéno-diététique (RHD)</i>	168
10.2.3	<i>Efficacité inconstante des régimes dans la population générale</i>	169
10.2.4	<i>Pharmacothérapie</i>	170
10.2.5	<i>Les nouvelles perspectives des traitements pharmacologiques</i>	171
10.2.5.1	<i>L'association de la phentermine et du topiramate</i>	171
10.2.5.2	<i>L'association naltrexone/bupropion</i>	172
10.2.5.3	<i>Lorcaserine</i>	172
10.2.5.4	<i>Liraglutide</i>	172
10.2.6	<i>Chirurgie bariatrique (CB)</i>	173
10.2.6.1	<i>Les indications</i>	173
10.2.6.2	<i>Les contre-indications</i>	174
10.2.6.3	<i>Le parcours du patient</i>	174
10.2.6.4	<i>Les techniques</i>	176
10.2.6.5	<i>Bénéfices attendus de la chirurgie</i>	179
10.2.6.6	<i>Les complications</i>	185

10.2.6.7 Répercussions psychologiques et psychiatriques	186
10.2.6.8 Coût de la chirurgie bariatrique	187
CHAPITRE 11 PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE	192
11.1 LA PRISE EN CHARGE DES OBESES BIPOLAIRE EST PLUS DIFFICILE QUE CELLE DE L'OBESITE DANS LA POPULATION GENERALE..	192
11.1.1 <i>L'impact des traitements psychotropes</i>	192
11.1.2 <i>Les complications de l'obésité sont sous-diagnostiquées</i>	192
11.1.3 <i>Les difficultés d'accès aux soins</i>	192
11.2 MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE CHEZ LE BIPOLAIRE :	193
11.2.1 <i>Adaptation du traitement par les psychotropes</i>	194
11.2.2 <i>Effet des règles hygiéno-diététiques (RHD) dans le cadre d'un programme de perte de poids</i>	194
11.2.2.1 <i>Etudes portant sur des patients atteints d'un trouble de l'humeur</i>	195
11.2.2.2 <i>Etudes portant sur les patients bipolaires</i>	195
11.2.3 <i>Effets des méthodes pharmacologiques de contrôle de la prise de poids et de l'obésité chez le patient bipolaire sous traitement psychotropes</i>	196
11.2.3.1 <i>La metformine</i>	196
11.2.3.2 <i>L'orlistat</i>	197
11.2.3.3 <i>Les anti-épileptiques</i>	197
11.2.3.4 <i>Les antidépresseurs</i>	198
11.2.3.5 <i>Les agents dopaminergiques</i>	198
11.2.4 <i>Effet des programmes de perte de poids sur la composante psychiatrique du trouble bipolaire</i>	199
11.2.5 <i>Effets de la chirurgie bariatrique chez les patients obèses bipolaires ou atteint de dépression unipolaire : revue de la littérature</i>	201
11.2.5.1 <i>Etudes portant sur des patients bipolaires</i>	201
11.2.5.2 <i>Chez les Patients déprimés</i>	205
11.2.6 <i>Evolution des autres troubles neuropsychiatriques</i>	209
11.2.7 <i>Chirurgie bariatrique et Fonction cognitive</i>	209
CINQUIEME PARTIE : RETICENCE DES PSYCHIATRES A OPERER LES PATIENTS BIPOLAIRES.....	213
CHAPITRE 12 LES RETICENCES DES PSYCHIATRES A OPERER LES PATIENTS BIPOLAIRES SONT-ELLES TOUJOURS JUSTIFIEES ?.....	214
12.1 RECOMMANDATIONS EXISTANTES	214
12.2 CHIRURGIE BARIATRIQUE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES EN GENERAL :	215
12.2.1 <i>Quels sont les troubles psychiques les plus souvent observés chez les candidats à la chirurgie bariatrique?</i>	215
12.2.2 <i>Quels sont les taux d'exclusion pour troubles psychiatriques publiés dans la littérature ?</i>	217
12.2.3 <i>Dans quelle mesure les critères psychiatriques d'exclusion sont-t-ils justifiés ?</i>	217
12.2.3.1 <i>Risque d'une perte de poids sous optimale en post opératoire</i>	218
12.2.3.2 <i>Risque accru de décompensation des troubles de l'humeur</i>	223
12.2.3.3 <i>Risque accru de suicide après chirurgie bariatrique</i>	224
12.2.3.4 <i>Risque accru d'addiction à l'alcool après chirurgie bariatrique</i>	226
12.2.3.5 <i>Modification de la pharmacocinétique des médicaments psychotropes</i>	228
12.3 CHIRURGIE BARIATRIQUE ET TROUBLE BIPOLAIRE EN PARTICULIER.....	231
SIXIEME PARTIE : PRESENTATION CLINIQUE	234
PREMIERE PARTIE : ETUDE DESCRIPTIVE.....	234
<i>Matériel et méthodes</i>	234
DESCRIPTION DES 6 CAS CLINIQUES	237
<i>Cas clinique n° 1</i>	237

Présentation	237
Evolution après l'intervention	241
Conclusion à 14 mois post opératoire	243
<i>Cas clinique n 2</i>	244
Présentation	244
Evolution post-opératoire	247
Conclusion à 1 an post opératoire	249
<i>Patiente n 3</i>	250
Présentation	250
Evolution après la chirurgie	253
Conclusion à 15 mois post opératoire	254
<i>Patiente n° 4</i>	255
Présentation	255
Evolution après la chirurgie	258
Conclusion à 12 mois post opératoire	260
<i>Patiente n°5</i>	260
Présentation	260
Après la chirurgie	263
Conclusion à 12 mois post opératoire	264
<i>Patiente n°6</i>	265
Présentation	265
Evolution post-operatoire	268
Conclusion à 12 mois post opératoire	270
DEUXIEME PARTIE : RESULTATS	271
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	275
13.1 COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE :	275
13.1.1 Sur la perte de poids :	275
13.1.2 Sur le plan somatique :	276
13.1.3 Sur le plan psychiatrique :	276
13.2 LIMITES DE L'ETUDE	277
13.3 INTERETS DE L'ETUDE	278
13.4 CETTE REVUE COMPARATIVE PERMET –ELLE DE DEGAGER LE MECANISME D'ACTION DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE ?	278
CONCLUSION	280
ANNEXES	282
<i>Annexe 1 : Chemin clinique de prise en charge chirurgicale de l'obésité</i>	282
<i>Annexe 3: Protocole d'étude</i>	284
BIBLIOGRAPHIE	287

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT : sérotonine
ACTH : hormone corticotrope (adrenocorticotropic hormone)
ADN : acide désoxyribonucléique
ALA : acide alpha-linolénique
AP : activité physique
ARNm : acide ribonucléique messenger
ASA : acide acetylsalicylique
BDNF : facteur neurotrophique (brain-derived neurotrophic factor)
BED : binge eating disorder
BHE : barrière hémato-encéphalique
BPG : bypass gastrique
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CO : monoxyde de carbone
COMT : enzyme catéchol-O-méthyl transférase
COX-2 : enzyme cyclo-oxygénase-2
CRH : corticotropin-releasing hormone
DA : dopamine
DHA : acide docosahexaénoïque
DHEA : déhydroépiandrostérone
DIO : diet induced obesity
FTO : fat mass and obesity associated
Glu : glutamate, acide glutamique
GR : récepteurs aux glucocorticoïdes
HDL-C : lipoprotéine de haute densité - cholestérol (HDL pour high density lipoprotein)
HHS/HPA : axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
hs-CRP : protéine C réactive hautement sensible
HTA : hypertension artérielle
IDO : enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase
IFN : interféron
Ig : immunoglobulines
IL : interleukine
IL-1Ra : antagoniste du récepteur de l'IL-1
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IMC : indice de masse corporelle
IRM : imagerie par résonance magnétique
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LPS : lipopolysaccharides
MAO-A et B : monoamine oxydase A et B
MR : récepteur minéralcorticoïde
NA : noradrénaline

NAC : N-acétyl cystéine
NES : night eating disorder
NMDA : N-méthyl-d-aspartate
NO : monoxyde d'azote, oxyde nitrique
PGE2 : prostaglandine E2
PNN : polynucléaire neutrophile
PTSD : état de stress post-traumatique (post traumatic stress disorder)
PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
RHD : règles hygiéno-diététiques
ROS : dérivés réactifs de l'oxygène
SAA : protéine amyloïde A sérique
SAS : syndrome d'apnée du sommeil
SLG : sleeve gastrectomie
SNC : système nerveux central
TCA : trouble du comportement alimentaire
TDO : tryptophane 2,3-dioxygénase
TGF- β : transforming growth factor β
Trp : tryptophane
TSH : hormone thyro-stimulante

La maladie bipolaire est un trouble psychiatrique chronique qui se manifeste par des fluctuations thymiques (épisodes récurrents d'états maniaques ou mixtes ou hypomaniaques et de dépression) [1]. Sa prévalence atteint environ 2,5% de la population en Europe et elle est considérée par l'OMS comme une source majeure de morbi-mortalité [2]. En effet, au-delà des manifestations thymiques, le trouble bipolaire est associé à de nombreuses comorbidités psychiatriques (abus de substance, trouble anxieux, trouble du comportement alimentaire entre autre) [3] ainsi que somatiques (essentiellement cardiovasculaires) [4] qui sont responsables d'une perte moyenne de 8 à 10 ans d'espérance de vie [5] et d'une nette dégradation de la qualité de vie [6].

L'obésité, qui touche près d'un bipolaire sur deux (soit une prévalence d'obésité deux fois supérieure à la population générale) [7], est devenue la comorbidité somatique qui suscite le plus d'inquiétude de par sa prévalence bien sûr mais aussi de par son impact sur l'évolution de la maladie [1]. En effet il est démontré que l'obésité complique de manière significative non seulement les pathologies cardiovasculaires du patient bipolaire mais aussi, et de manière plus inattendue, le tableau psychiatrique [1]. **L'obésité semble ainsi aggraver la sévérité et la récurrence des épisodes thymiques, être associée à une augmentation du risque suicidaire, à une moins bonne réponse au traitement et à une diminution des performances cognitives.[1].**

Le mécanisme par lequel l'obésité aggrave le trouble bipolaire n'est pas parfaitement élucidé mais **l'inflammation chronique de bas grade présente dans l'obésité semble être un médiateur clé de cette aggravation [8].** En effet l'action délétère de l'inflammation chronique est de plus en plus suspectée dans certaines maladies psychiatriques [9] à tel point que le rôle potentiel des cytokines inflammatoires dans les troubles de l'humeur représente aujourd'hui un axe de recherche majeur dans le domaine de la psychiatrie [9]. Ainsi **les cytokines (IL1, IL6, TNF alfa..) ont notamment la capacité de déréguler la neurotransmission, l'axe du stress (axe hypothalamo-hypophysaire) ainsi que l'activité microgliale.** Ces altérations provoquées par l'inflammation sur la neuroplasticité cérébrale participent à l'aggravation des manifestations cliniques et des comorbidités du trouble [10]. L'inflammation de l'obésité pourrait donc venir s'ajouter à une **inflammation déjà présente chez le patient bipolaire et ainsi aggraver l'évolution de la maladie [1].**

Par conséquent, améliorer le profil inflammatoire de l'obèse bipolaire permettrait d'améliorer non seulement les comorbidités métaboliques mais aussi la symptomatologie psychiatrique du bipolaire obèse ou tout du moins freiner la

progression de la maladie. **L'amélioration du profil inflammatoire du patient obèse passe essentiellement par la perte de poids [11], par conséquent on peut émettre l'hypothèse que le traitement de la maladie bipolaire chez l'obèse est indissociable de la prise en charge de son excès pondéral.** On estime qu'une perte de poids supérieure à 10% du poids initial est nécessaire dans la durée afin d'améliorer significativement le profil inflammatoire [12] des patients.

Les règles hygiéno-diététiques (régime équilibré hypocalorique associé à une activité physique) dans la prise en charge de l'obésité ont montré leurs limites. En effet, dans le scénario le plus optimiste, on peut espérer une perte de poids moyenne de 8 kg sur les six premiers mois, suivi d'une stabilisation de courte durée, puis d'une reprise progressive d'environ 2 kg par an. La perte de poids moyenne après deux ans est inférieure à 5% du poids initial [13]. Ces résultats sont encore plus décevants dans la population psychiatrique (du fait notamment de l'effet obésogène des traitements psychotropes) [27], rendant les règles hygiéno-diététiques (RHD) inefficaces dans la pratique courante.

La chirurgie bariatrique est maintenant reconnue comme le seul traitement efficace à long terme de l'obésité et de ses comorbidités. On estime que 80 à 90% des patients ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie ou d'un by-pass perdent plus de 50% de leur excès pondéral après 5 ans, ce qui représente une perte de poids nettement supérieur aux 10% du poids initial [14]. **De plus, la diminution de l'inflammation est très significative [15],** probablement médiée, non seulement par la perte de poids, mais aussi par une modification favorable des différentes hormones digestives et du microbiote intestinal (rôle anti-inflammatoire) [16].

Chez les patients présentant un trouble de l'humeur (dépression unipolaire ou trouble bipolaire) en pré-opératoire, les données récentes semblent confirmer une perte de poids après la chirurgie (by-pass ou sleeve gastrectomie) similaire aux patients non psychiatriques [17]. De surcroît, la chirurgie semble associée à une amélioration des scores de dépression [18], une amélioration des troubles du comportement alimentaire (TCA) [19] sans augmentation du risque de suicide [29]. Plus spécifiquement, chez les bipolaires, le risque de décompensation un an après l'acte chirurgical n'est pas majoré [20] et leur qualité de vie est significativement améliorée [21]. Cependant il semble exister un faible risque d'addiction à l'alcool [22, 23] et de modification de l'absorption des traitements psychotropes liés à la chirurgie de type by-pass gastrique [24], mais pas de type sleeve gastrectomie [28, 982].

Le mécanisme inflammatoire par lequel la chirurgie pourrait améliorer certains paramètres psychiques n'a été évalué que dans une seule étude [25]. Celle-ci indique que les **paramètres inflammatoires sont significativement améliorés après la perte de poids ; de plus l'amélioration des symptômes dépressifs est corrélée à la baisse de l'inflammation.** D'autres études néanmoins sont

nécessaires pour confirmer l'hypothèse inflammatoire. Cependant si l'on prend en compte l'efficacité des nouveaux traitements anti-inflammatoires utilisés dans les troubles de l'humeur rapportés dans les études récentes (dont certaines sont encore en cours) [8], **on peut considérer que l'amélioration du profil inflammatoire est responsable, tout de moins en partie, de l'amélioration de l'état clinique des patients .**

Indépendamment du mécanisme, **le rapport bénéfice/risque de la chirurgie bariatrique et plus spécifiquement celle de type sleeve gastrectomie semble donc en faveur du patient bipolaire stable. Paradoxalement, malgré ces résultats encourageants, ainsi qu'une grande motivation des patients à se faire opérer afin de perdre du poids, jusqu'à 80% des psychiatres et/ou psychologues évaluant les patients avant l'intervention considèrent le trouble bipolaire stabilisé comme une possible contre-indication à la chirurgie [999].** En effet, même stabilisés, les patients bipolaires sont jugés plus à risque de décompensation, présentant une moins bonne tolérance au stress mais aussi plus vulnérable à l'addiction ou encore au suicide [998,999]. Devant cet état de vulnérabilité psychologique, **les psychiatres appliquent le principe de précaution mais laissent les patients sans alternative efficace.** Or il semble que ce principe de précaution ne soit plus vraiment justifié par les faits (évidence-based medicine). C'est pourquoi les auteurs de publications récentes, recommandent un suivi post-opératoire rapproché et multidisciplinaire dans des centres spécialisés [26] pour tenter de minimiser les possibles effets secondaires de la chirurgie, plutôt que de continuer à priver les patients bipolaires de ce traitement efficace. **Toutefois les études sont trop récentes et les recommandations encore floues pour permettre aux psychiatres d'adopter une prise en charge plus «agressive» de l'obésité chez leurs patients bipolaires.**

Le travail présenté ici a donc trois objectifs.

- 1) **Evaluer le rapport bénéfice/ risque de la chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie chez le bipolaire obèse à travers**
 - a) une revue de la littérature internationale
 - b) des études de cas issus d'une population exhaustive de patients bipolaires obèses ayant consulté pour une prise en charge de leur obésité à l'hôpital Antoine Béclère. Le choix exclusif d'une sleeve gastrectomie tient à deux raisons principales : tout d'abord la sleeve gastrectomie s'impose de plus en plus comme la technique chirurgicale de référence (plus de la moitié des interventions en France aujourd'hui) étant donné ses plus faibles complications chirurgicales et nutritionnelles comparées au by-pass avec une efficacité similaire ou légèrement inférieure [30]. Ensuite, comme nous l'avons mentionné, les risques accrus d'addiction à l'alcool et de malabsorption des

traitements décrits dans le by-pass ne semblent pas exister lors d'une sleeve gastrectomie

- 2) **Emettre des recommandations sous forme d'algorithme en précisant le niveau de preuve** basées sur la littérature scientifique récente et sur notre étude de cas.
- 3) **Etablir un protocole d'étude détaillé afin d'évaluer plus spécifiquement quels bénéfices somatiques/psychiatriques sont observés et quels sont les risques encourus par des patients bipolaires obèses.** L'étude proposée sera réalisée de façon prospective sur une période d'au moins 3 ans et évaluera la corrélation entre l'inflammation, la perte de poids et l'évolution psychiatrique et somatique des patients bipolaires obèses opérés.

Notre thèse se divise donc en six parties :

La première partie sera consacrée aux définitions actuelles de l'obésité et du trouble bipolaire.

La seconde partie sera consacrée à la relation unissant l'obésité et le trouble bipolaire et discutant les principaux facteurs prédisposant à l'obésité chez ces patients.

Puis nous évoquerons en quoi le trouble bipolaire avec obésité peut être considérée comme une variante sévère de bipolarité tant d'un point de vue somatique que psychiatrique.

La troisième partie sera consacrée aux relations complexes entre l'inflammation et le trouble bipolaire. Nous débuterons en évoquant l'inflammation chronique comme un des mécanismes étiopathogénique du trouble bipolaire, puis le mécanisme par lequel l'obésité (maladie inflammatoire chronique du tissu adipeux) pourrait être un facteur aggravant de la maladie bipolaire. Nous verrons par ailleurs que la chirurgie bariatrique est à l'heure actuelle le seul traitement capable de réduire significativement à la fois le poids et l'inflammation chez le patient obèse de façon importante et durable.

La quatrième partie sera consacrée à la prise en charge de l'obésité, tout d'abord en population générale puis spécifiquement chez le patient atteint d'un trouble bipolaire. Nous verrons que la prise en charge de l'obésité par les règles hygiéno-diététiques avec ou sans médicaments anti-obésité donne des résultats décevants en terme de perte de poids à long terme, en population générale et particulièrement chez les patients bipolaires. La chirurgie bariatrique reste donc actuellement la seule technique véritablement efficace pour la prise en charge de l'obésité.

Nous évaluerons les bénéfices d'une telle chirurgie, et en particulier de la sleeve gastrectomie, technique chirurgicale particulièrement adaptée à notre population de patients.

Dans une cinquième partie, nous exposerons les raisons pour lesquelles les psychiatres peuvent être réticents à opérer les patients obèses présentant un trouble de l'axe I du DSM-IV-TR [31] et plus particulièrement ceux atteints d'un trouble bipolaire. Cette réticence étant due principalement à la peur des mauvais résultats de ce traitement «invasif» aussi bien sur la perte de poids que sur les troubles psychiatriques qu'il risquerait de déstabiliser ou d'aggraver. Nous montrerons aussi que cette façon de procéder repose plus sur le principe de précaution que sur des preuves formelles en discutant point par point les motifs d'exclusion en nous appuyant sur la littérature scientifique récente .

Enfin la dernière partie sera consacrée à la description de cas cliniques issus de notre expérience de patients bipolaires obèses opérés d'une sleeve gastrectomie à l'hôpital Antoine Béchère.

Puis nous présenterons la conclusion et les perspectives issues de notre recherche dont les résultats semblent aller dans le sens d'une action favorable de la chirurgie bariatrique chez le patient obèse bipolaire. Ces conclusions encourageantes devraient pousser à élargir l'utilisation de cette chirurgie chez les patients bipolaires obèses et permettre par là même de remédier à la carence de données en rendant possible la mise en place d'études cliniques suffisamment puissantes et étoffées pour mieux préciser les indications.

PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS

Chapitre 1 Généralités sur les Troubles Bipolaires

1.1 DEFINITION

1.2 PREVALENCE DES TROUBLES BIPOLAIRES

1.3 MORTALITE ET COMORBIDITES DES TROUBLES BIPOLAIRES

1.3.1 Mortalité

- 1.3.1.1 Par suicide
- 1.3.1.2 Hors suicides

1.3.2 Comorbidités somatiques

1.3.3 Comorbidités Neuro-Psychiatriques

- 1.3.3.1 Trouble anxieux
- 1.3.3.2 Abus de substance
- 1.3.3.3 Troubles du comportement alimentaire (TCA)
- 1.3.3.4 Traumatismes de l'enfance
- 1.3.3.5 Troubles cognitifs et risque de démence

1.4 ANOMALIES DES STRUCTURES CEREBRALES DU PATIENT BIPOLAIRE

1.4.1 Après le premier épisode

1.4.2 Evolution avec la répétition des épisodes

1.5 CONSEQUENCES SOCIALES DU TROUBLE BIPOLAIRE

1.6 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE LA BIPOLARITE

1.1 DEFINITION

Au cours des dernières années, le regard sur le trouble bipolaire a sensiblement évolué : alors que le terme de psychose maniaco-dépressive renvoyait à une pathologie psychique binaire intermittente, le trouble bipolaire est de plus en plus considéré comme une pathologie multidimensionnelle d'évolution chronique, comprenant à la fois des déterminantes psychiques et somatiques. En effet même si ce sont les variations thymiques qui définissent la maladie selon les classifications internationales et qui apparaissent au premier plan de la maladie, il paraît essentiel de rappeler qu'une symptomatologie organique sévère lui est souvent associée. En effet, les comorbidités somatiques assombrissent de façon considérable l'évolution des troubles de l'humeur et diminuent l'espérance de vie des patients, d'une durée estimée de huit à dix ans, plus particulièrement suite à l'apparition de désordres cardio-métaboliques [5,32].

La définition actuelle du trouble bipolaire, repose, après avoir exclu les diagnostics différentiels, sur la présence d'épisodes thymiques dont il est possible de spécifier, outre la sémiologie, le degré de sévérité et l'évolution dans le temps [31].

Quatre formes du trouble bipolaire sont ainsi retenues selon les critères du DSM-IV-TR [31] :

- **Le trouble bipolaire de type I** caractérisé par un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs
- **Le trouble bipolaire de type II** qui comprend un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque
- **Le trouble cyclothymique** correspondant à la présence de nombreuses périodes d'hypomanie ne répondant pas aux critères d'un épisode maniaque et de nombreuses périodes dépressives ne remplissant pas les critères d'un épisode dépressif majeur pendant une période d'au moins 2 ans
- **Le trouble bipolaire non spécifié (NOS)** est une catégorie résiduelle dans laquelle figurent des tableaux qui peuvent sembler hétérogènes : une alternance très rapide, sur quelques jours, de symptômes maniaques et dépressifs qui ne remplissent pas les critères de durée minimale d'un épisode.

Dans la dernière version du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), le DSM 5 il existe peu de changements quant à la classification catégorielle des troubles bipolaires [33] :

- les troubles bipolaires ne sont plus inclus dans les troubles de l'humeur, mais dans un chapitre à part.
- Dans les critères de l'épisode maniaque, une caractéristique « augmentation d'activité et d'énergie » a été ajoutée au critère A.
- La spécification « avec caractéristiques mixtes » a été ajoutée pour les épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs des troubles bipolaires I et II, pour remplacer le paragraphe sur les états-mixtes du DSM-IV.
- La spécification « avec détresse anxieuse » a été ajoutée pour les épisodes maniaques, hypomaniaques et dépressifs majeurs des troubles bipolaires I et II.
- Une note précise que pour les épisodes maniaques ou hypomaniaques, les virages de l'humeur sous antidépresseurs sont définis comme des épisodes persistants au-delà des effets physiologiques de ces médicaments.
- Le diagnostic « trouble bipolaire non spécifié » a été remplacé par deux diagnostics « autres troubles bipolaires spécifiés » (par exemple, épisodes maniaques récurrents sans symptômes dépressifs...) et « autres troubles bipolaires non spécifiés » (qui ne répondent aux critères d'aucun trouble bipolaire spécifié).

Dès le premier épisode, le trouble bipolaire doit être considéré comme une maladie potentiellement récurrente car il est caractérisé par la présence de récurrences chez plus de 90 % des patients.

La première récurrence survient le plus souvent au cours des deux premières années suivant l'épisode initial [34]. Les récurrences des troubles sont majoritairement dépressives (70 % des cas), avec un ratio de 2,5 épisodes dépressifs pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte [35].

La durée moyenne d'un épisode varie entre 4 et 13 mois, avec des épisodes maniaques généralement plus courts que les épisodes dépressifs [34].

Actuellement, il n'existe pas d'outil d'évaluation paraclinique pour le diagnostic des troubles bipolaires. Le diagnostic repose donc sur l'évaluation clinique et peut être long et complexe [36].

1.2 PREVALENCE DES TROUBLES BIPOLAIRES

La prévalence chez l'adulte du trouble bipolaire de type I, se situe autour de 0,6%, pour le type II autour de 0,4% et pour les troubles bipolaires NOS de 1,4% [37]. Cette prévalence peut varier significativement selon les différentes études épidémiologiques. En effet certaines l'estiment autour de 1 à 2% tandis que d'autres l'évaluent à au moins 5% de la population générale [38].

D'après S. Ferrari et al. [38], trois facteurs peuvent expliquer ces variations: la région où l'étude est menée, le taux de réponse aux enquêtes et enfin l'outil d'évaluation du trouble bipolaire.

La prévalence varie fortement selon la géographie. En moyenne, le trouble bipolaire atteint une prévalence de 2,4% aux Etats-Unis, en Europe et en Asie avec des taux plus élevés en Afrique du Nord et au Moyen Orient [39].

A la différence du trouble unipolaire, plus fréquent chez la femme, le sex-ratio du trouble bipolaire est proche de 1, notamment pour le type bipolaire de type I [40]. Pour le trouble bipolaire de type II, il semble que le sex-ratio soit légèrement en défaveur des femmes [40].

Le trouble bipolaire apparaît chez l'adulte jeune entre 17 et 40 ans, l'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire type II et 22 ans pour les formes sub-syndromiques [37].

1.3 MORTALITE ET COMORBIDITES DES TROUBLES BIPOLAIRES

1.3.1 Mortalité

Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé de l'année 2001, il y aurait globalement une perte de 8 à 10 ans d'espérance de vie pour les patients souffrant d'un trouble bipolaire (perte non quantifiée mais plus importante encore en l'absence de traitement) contre plus de 10 ans pour la schizophrénie [32].

1.3.1.1 Par suicide

Parmi les patients présentant des troubles psychiatriques, le risque de suicide réussi chez les patients bipolaires est élevé : 5 % en 2007, contre 15% en 1990 selon Goodwin et al. [41]. Ces chiffres sont actuellement en baisse en raison de la meilleure prise en charge de ces patients et d'une évolution moins sévère de la maladie. Le risque de conduite suicidaire reste néanmoins élevé avec jusqu'à 80% des patients bipolaires qui présenteront au cours de leur existence un comportement suicidaire [42]. Le risque de mortalité suicidaire en cas de trouble bipolaire est estimé à 15 à 30 fois supérieure à celui de la population générale [43]. En ce qui concerne le sexe ratio, il est proche de celui de la population générale pour les tentatives de suicide (soit 1 homme pour 3 femmes). En revanche, il est de 1 pour les décès par suicide pour les patients bipolaires alors qu'il est de 3 hommes pour une femme dans la population générale [44].

1.3.1.2 Hors suicides

Il convient d'ajouter à la mortalité suicidaire les décès par accident (les patients bipolaires en phase maniaque y sont plus exposés) ainsi que l'aggravation du pronostic d'autres maladies (en présence de comorbidités) et les accidents iatrogènes [45]. Ainsi dans leur revue de la littérature portant sur 331000 cas (dont 2500 bipolaires), Roshanaei-Moghddam et Katon [5] établissent que les patients maniaco-dépressifs ont une baisse significative de l'espérance de vie par rapport à la population générale principalement du fait des affections cardiovasculaires. Une étude récente menée au Danemark [46] a ainsi rapporté que l'espérance de vie était

diminuée de 13,6 ans pour les hommes bipolaires et de 12,1 ans pour les femmes bipolaires en comparaison avec la population générale environnante.

1.3.2 Comorbidités somatiques

L'existence d'un excès de morbidité et de mortalité somatique dans le trouble bipolaire est de reconnaissance récente et a longtemps été négligée. Les problèmes somatiques des patients bipolaires induisent une mortalité plus élevée, selon les études, de 35% à 50% comparé à la population générale [5,47].

Les comorbidités les plus fréquentes sont le syndrome métabolique, le surpoids ou l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, les endocrinopathies, en particulier les dysthyroïdies et les maladies cardio-vasculaires. D'autres pathologies telles que les troubles du sommeil, la migraine, les infections virales (VIH et virus de l'hépatite C), la sclérose en plaque ou l'asthme sont également plus fréquentes et souvent méconnues.

Au sein des pathologies somatiques co-occurentes, les désordres métaboliques (en particulier le syndrome métabolique) et cardiovasculaires sont les plus fréquents et les plus délétères et contribuent le plus à la baisse de l'espérance de vie [5]. La mortalité cardiovasculaire est de 1,5 à 2,5 fois supérieure chez les patients bipolaires comparativement à la population générale. Elle reste significativement plus élevée après ajustement sur des données comportementales (tabagisme, activité physique, habitudes alimentaires, obésité), sur le fonctionnement psychosocial (niveau d'éducation, revenu, activité) ainsi que sur l'exposition médicamenteuse [48].

Notons aussi que cette surmortalité existe indépendamment de la prescription des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques ou du lithium, (bien que les traitements jouent un rôle aggravant dans la survenue d'un événement cardio-vasculaire) [48]. Par ailleurs les troubles cardiovasculaires sont en corrélation avec la durée du trouble bipolaire, indépendamment de l'âge lors de l'évaluation.

En conséquence, les recommandations visant à dépister et assurer un suivi optimal des patients bipolaires notamment concernant les risques métaboliques et cardiovasculaires paraissent indispensables afin de réduire au maximum la morbidité, le handicap et la mortalité.

Les comorbidités ne sont pas seulement somatiques pour les patients bipolaires, mais pour leur majorité elles sont psychiatriques.

1.3.3 Comorbidités Neuro-psychiatriques

Une étude du réseau Collaboratif Foundation [49], publiée en 2001, a examiné, aux Etats-Unis, la comorbidité des pathologies survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires. Celle-ci révèle que 65% des patients présenteront au moins une autre affection psychiatrique, 42% deux affections psychiatriques et 24% trois affections au cours de leur vie. Dans cette même étude,

33% présentaient une affection co-occurante actuelle, 13 % deux affections et 6% trois affections comorbides simultanées. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées étant :

- les troubles anxieux (42% dans leur ensemble),
- l'abus de substance (42% dans leur ensemble avec alcool (33%), marijuana (16%), cocaïne et stimulants (9%) et les sédatifs (8%)) ;
- les troubles des conduites alimentaires (6%), en particulier la boulimie.
- Ces comorbidités psychiatriques ne diffèreraient pas sensiblement entre les formes bipolaires de type 1 et de type 2.

1.3.3.1 Trouble anxieux

La prévalence des troubles anxieux est plus élevée chez les sujets bipolaires qu'en population générale. Cette association forte entre les deux catégories de trouble reste vraie lorsqu'on considère les sujets présentant des symptômes du spectre bipolaire à un niveau infra-syndromique [49].

Les troubles anxieux les plus fréquemment rencontrés dans le trouble bipolaire sont [49] :

- le trouble panique avec un tableau en général plus sévère et plus difficile à traiter,
- la phobie sociale qui précède l'installation du trouble de l'humeur dans plus de 90 % des cas,
- le trouble d'anxiété généralisée dont l'association avec le trouble bipolaire de type II s'est avéré significativement plus élevé qu'avec un trouble unipolaire ou que chez les sujets non traités et moins sévèrement atteints
- les troubles obsessionnels compulsifs
- les états de stress post-traumatiques

Une étude de grande envergure menée sur 475 patients bipolaires de type I ou II a rapporté que la présence d'un trouble anxieux affectait plus de la moitié des patients [50]. Elle était significativement associée à un âge précoce d'apparition du trouble bipolaire, une qualité de rémission moindre avec moins de périodes de nomothymie, une moins bonne qualité de vie, un moins bon niveau de fonctionnement global ainsi qu'une propension à plus de tentatives de suicide.

1.3.3.2 Abus de substance

La consommation et l'abus de substances, au cours de la maladie bipolaire est sans doute l'une des comorbidités les plus préoccupantes, en particulier pour ce qui est de l'alcoolodépendance.

Plusieurs travaux ont évalué la prévalence de l'abus de substance dans le trouble bipolaire. La NESARC (National Epidemiology Survey of Alcohol and Related Conditions) [51] (1) est l'une des études épidémiologiques les plus importantes réalisée aux Etats-Unis à ce jour. Elle montre que 58% des patients bipolaires ont

présenté des critères d'abus ou de dépendance à une substance au cours de leur vie.

La prévalence vie entière d'un abus d'alcool ou d'une alcoolo-dépendance serait 3 à 4 fois supérieure chez les sujets bipolaires par rapport à la population générale [52]. L'étude NESARC montre que le trouble bipolaire constitue la pathologie la plus exposée à la dépendance à l'alcool.

Les patients souffrant d'une addiction comorbide sont plus fréquemment hospitalisés, ont un risque suicidaire augmenté, mais également une compliance à la prise en charge médicamenteuse et psychothérapeutique moins bonne que les patients souffrant de trouble bipolaire sans comorbidité addictive [53].

1.3.3.2 Troubles du comportement alimentaire (TCA)

Les troubles du comportement alimentaires étaient classés en trois entités dans le DSM-IV : l'anorexie, la boulimie et les troubles du comportement alimentaires non spécifiés (Eating Disorder Not Otherwise Specified ou EDNOS). Dans le DSM 5, l'hyperphagie boulimique ne fait plus partie des troubles alimentaires non spécifiés mais devient une entité clinique à part entière.

Rappelons que l'anorexie mentale est caractérisée par une peur intense de devenir gros, malgré une maigreur évidente et des comportements extrêmes destinés à perdre du poids qui aboutissent à une restriction alimentaire volontaire à l'origine d'un amaigrissement et d'une dénutrition.

La boulimie se définit par la récurrence d'épisodes de frénésie alimentaire suivis par des comportements compensatoires, de manière à prévenir la prise de poids.

Enfin l'hyperphagie boulimique ou BED (Binge eating disorder) est définie dans le DSM 5 [33]. Elle est caractérisée par une consommation très rapide, sans faim, de quantités importantes de nourriture, au-delà de la satiété. Le sujet est le plus souvent conscient du caractère pathologique de ce comportement. La perte de contrôle est précédée par un sentiment de vide. Elle est suivie d'un sentiment de honte et de culpabilité. A la différence de l'anorexie-boulimie, il n'y a pas de comportements compensatoires tels que les vomissements provoqués ou la prise de médicaments laxatifs, diurétiques ou d'hormones thyroïdiennes [54]. Il faut que les comportements boulimiques soient présents au moins une fois par semaine pendant une période de trois mois pour que le diagnostic puisse être retenu. Pratiquement toutes les études montrent une augmentation de la prévalence des trois sous type de TCA (du DSM-IV) dans le trouble bipolaire. Ainsi la cohorte des 875 patients bipolaires de la fondation Stanley comporte-t-elle 3,8% de patients souffrant d'anorexie, 4,8% de patients souffrant de boulimie et 8,8% de patients souffrant d'hyperphagie boulimique [55], contre respectivement 0,3%, 1% et 3 à 4% en population générale [56].

Peu d'études sont, à l'heure actuelle, disponibles spécifiquement sur la prévalence du BED chez les patients bipolaires. Kruger et al. [57] ont étudié la prévalence du BED dans une population de 61 patients (38 femmes et 23 hommes) atteints d'un trouble bipolaire. Ils observent une prévalence très élevée de BED (13%), tel que défini dans le DSM-IV, significativement supérieure à celle retrouvée dans la population générale (2 à 7,5%). Par ailleurs, parmi les patients ne répondant pas aux critères stricts du BED (absence de critères de fréquence du DSM-IV), cette prévalence atteint 25%. Notons que le BED précède souvent, dans sa survenue, le trouble bipolaire [57].

Il semblerait donc que le trouble bipolaire soit plus associé à des troubles alimentaires compulsifs type boulimie ou hyperphagie qu'à l'anorexie, mais la qualité et la quantité des études ne permettent pas de conclure avec certitude [57].

Notons enfin que la présence d'un TCA aggrave le pronostic du trouble bipolaire : âge de début plus précoce, plus d'épisodes et moins bon fonctionnement inter-critique [58,59]. Enfin, les patients atteints d'un TCA, tout comme les patients atteints d'un trouble bipolaire, sont à très haut risque suicidaire avec un risque de décès multiplié par 31 dans l'anorexie et 7,5 dans la boulimie [60], le risque suicidaire est donc encore augmenté en cas de co-occurrence de TCA et de trouble bipolaire [61].

1.3.3.4 Trouble de la personnalité

L'une des grandes difficultés dans l'étude des relations entre trouble bipolaire et trouble de la personnalité est de distinguer les symptômes du trouble de l'humeur de ceux du trouble de la personnalité. C'est pourquoi Fan et al. [62] dans leur revue de la littérature retrouvent des taux très variables en fonction des études qui montrent que 12 à 89% des patients présentant un trouble bipolaire ont une comorbidité avec les troubles de la personnalité. C'est un facteur de résistance important du fait de la moindre observance thérapeutique chez environ 40% des patients.

Le cluster B comprenant les personnalités antisociales, borderline, histrioniques et narcissiques est le groupe le plus représenté parmi les patients bipolaires.

La personnalité borderline en particulier apparaît particulièrement fréquente chez les patients bipolaires. Ainsi, les résultats issus de la cohorte NESARC publiées en 2015 ont montré que la prévalence vie entière d'un trouble de la personnalité borderline était de 29% chez les patients bipolaires de type I et de 24% chez les patients bipolaires de type II [63].

Bien que ne faisant pas partie à proprement parler des comorbidités, les **antécédents de traumatismes affectifs** durant l'enfance sont fréquemment rapportés par les patients atteints de troubles bipolaires. Ainsi J. Garno et al. [64] les ont retrouvés chez 51% des patients BP. En effet par ordre de fréquence sont observés : les abus émotionnels, les abus physiques, la négligence émotionnelle, les

abus sexuels, et la négligence physique. Plusieurs études ont montré que les traumatismes précoces représentent un facteur aggravant de l'expression clinique des troubles bipolaires avec un âge de début plus précoce, des conduites suicidaires, des comorbidités anxieuses et toxiques, des formes à cycles rapides et la présence de caractéristiques psychotiques durant les épisodes [65,66].

1.3.3.5 Troubles cognitifs et risque de démence

Le trouble bipolaire est associé de manière évidente à des troubles neurocognitifs significatifs au cours de tous les états thymiques [67,68] et il existerait également des altérations neuropsychologiques en phase pré-morbide.

Chez les patients bipolaires, les déficits cognitifs sont souvent présentés comme un large éventail allant de trouble de l'attention et de la mémoire de travail à la cognition sociale et au langage [69].

Une récente revue de la littérature a montré que des anomalies cognitives étendues étaient présentes et ce même chez les patients bipolaires euthymiques, suggérant que les troubles cognitifs pourraient être «un des marqueurs traits» de la maladie [70].

Les troubles neurocognitifs dans le trouble bipolaire sont aujourd'hui bien documentés que ce soit lors de période de décompensation thymique ou lors de période d'euthymie [68,69] et affectent plusieurs domaines et en particulier :

- l'attention [71] et la vitesse psychomotrice [72, 73,74] ;
- les fonctions exécutives [75,76], notamment la fluence verbale [67] et la mémoire de travail [77];
- l'apprentissage et la mémoire verbale [78,79] ;
- la mémoire visuelle [77] ;
- le contrôle de la motricité fine [67].

De nombreux facteurs de risque de ces altérations cognitives ont déjà été identifiés chez le patient bipolaire, incluant le nombre d'épisodes [80, 81, 82, 83], particulièrement de type maniaque [84, 85, 86], le nombre d'hospitalisations [74] ; la chronicité définie par la durée de la maladie [87] qui semblerait interférer avec les processus attentionnels et donc altérerait les capacités de concentration des patients [88] ; les symptômes infracliniques, particulièrement les symptômes dépressifs subsyndromiques [89] ; les symptômes psychotiques, même lors du premier épisode [90]. Enfin comme nous le verrons ultérieurement il a été montré que l'obésité et les comorbidités métaboliques associées à l'obésité pouvaient interférer de façon négative sur l'évolution des troubles cognitifs [371,372].

Par ailleurs quelques études ont évalué le **risque de démence** chez les patients bipolaires. Gildengers et al. [91] ont retrouvé un déclin cognitif plus rapide chez des

sujets bipolaires euthymiques (moyenne d'âge de 68 ans) par rapport aux sujets contrôles.

Des données solides, issues des travaux de Kessing et al. [92] indiquent une corrélation entre le nombre d'épisodes dépressifs et le développement d'une démence. Pour deux épisodes dépressifs majeurs antérieurs, unipolaires ou bipolaires le risque de démence ultérieure était équivalent à celui de la population générale, en revanche, ce risque est le double pour 4 épisodes similaires. La survenue de chaque épisode dépressif était par la suite associée à une augmentation supplémentaire du risque de démence.

Deux études américaines récentes vont également dans le sens de ces données [93, 94]. Elles ont constaté que même la survenue de 2 épisodes dépressifs antérieurs augmentait déjà le risque de démence ultérieure.

1.4 ANOMALIES DES STRUCTURES CEREBRALES DU PATIENT BIPOLAIRE

Il existe des anomalies structurelles chez le patient bipolaire et les différents stades du trouble bipolaire ont été associés à des anomalies spécifiques corrélées aux fonctions cognitives et émotionnelles chez les patients bipolaires.

1.4.1 Après le premier épisode

Des études de patients bipolaires au cours de leur premier épisode ont montré des changements structuraux au niveau des régions fronto-lobiques apparaissant précocement dans l'évolution de la maladie [95]. Une étude a retrouvé chez des patients hospitalisés au cours de leur premier épisode maniaque une diminution de la substance grise dans le cortex cingulaire subgénéral qui persistait à un an et demi de suivi [96]. Le cortex subgénéral étant impliqué dans la résolution des conflits émotionnels, ces études montrent que des anomalies de la régulation émotionnelle sont présentes précocement dans l'évolution de la maladie.

Une étude réalisée chez des patients bipolaires au cours de leur premier épisode a retrouvé une perte progressive de la substance grise dans le cortex cingulaire antérieur après 2 ans de suivi [97].

Une autre étude réalisée chez des adolescents ayant eu un premier épisode psychotique a retrouvé que ceux chez lesquels un diagnostic de trouble bipolaire de type I avait été posé avaient, à un an de suivi, une diminution de la substance grise dans le cortex préfrontal médian gauche, une région cérébrale impliquée dans le contrôle de l'attention et de l'inhibition [98].

Des hypersignaux de la substance blanche, localisés au niveau de la substance blanche profonde et dans les régions péri-ventriculaires, ont été identifiés chez les patients bipolaires au cours de leur premier épisode [99].

1.4.2 Evolution avec la répétition des épisodes

Des réductions de volume de la substance grise [100, 101, 102] et blanche [103, 104] dans le cortex préfrontal ont été décrites chez des patients lors du premier épisode maniaque devenant plus prononcées après de multiples épisodes. Des résultats similaires ont aussi été obtenus dans le cortex cingulaire antérieur, indiquant une réduction de son volume [105] et aussi du volume de la substance grise [106] chez les patients bipolaires, quel que soit leur stade.

En particulier, le cortex préfrontal subgénual a attiré l'attention de par son rôle dans la régulation de l'humeur et dans l'intégration des informations cognitives et émotionnelles [107]. Une étude impliquant des patients bipolaires en phase dépressive ayant une histoire familiale de trouble bipolaire a montré des réductions de volume, de débit sanguin et du métabolisme du glucose dans cette région [107]. Une réduction du nombre de cellules gliales dans cette même région, le cortex préfrontal subgénual, a également été rapportée dans une autre étude portant sur des patients présentant des troubles de l'humeur [108]. Cela est particulièrement intéressant puisque le cortex préfrontal subgénual a des connexions avec l'amygdale, l'hypothalamus et les structures mésencéphaliques périaqueducales qui sont impliquées dans le comportement émotionnel et les réponses au stress [108].

En conséquence, ces modifications constatées au niveau du cortex préfrontal pourraient rendre compte en partie de l'altération des fonctions exécutives [109] et de l'instabilité émotionnelle observées chez les patients bipolaires.

Le système limbique est une autre région neuro-anatomique d'intérêt dans le trouble bipolaire du fait de son implication dans les réponses émotionnelles.

Quelques études ont suggéré que l'amygdale avait tendance à augmenter de volume avec la progression de la maladie [110], bien que les résultats obtenus aux stades initiaux aient montré des volumes réduits de l'amygdale [111].

Une méta-analyse récente a montré que le volume de l'amygdale était plus petit chez les enfants bipolaires que chez les enfants sains, tandis qu'il était augmenté chez les adultes bipolaires comparativement aux sujets contrôles [112].

De plus, une autre méta-analyse a trouvé une corrélation positive entre l'âge et le volume de l'amygdale chez les patients bipolaires [113] ; ceci pourrait être lié à l'évolution physiopathologique du trouble, aux facteurs concomitants tels que les comorbidités, les traitements médicamenteux ou la répétition des épisodes, à l'âge de début de la maladie [113] ou à une évolution anormale du développement de l'amygdale chez l'adolescent et l'adulte jeune [114].

Par ailleurs, **l'hippocampe** semble augmenter de volume aux stades précoces du trouble bipolaire, mais diminue progressivement avec la durée de la maladie et le nombre d'épisodes, devenant au bout du compte plus petit que l'hippocampe des sujets contrôles [115,116].

De plus, **les ganglions de la base**, et particulièrement le striatum, présentent un volume augmenté [117,118] et une forme altérée [119] chez les patients bipolaires. Ces changements structuraux sembleraient se mettre en place au début de la maladie et persister aux stades plus tardifs [120].

Le corps calleux semblerait aussi être altéré dès le début de la maladie. Les études de patients bipolaires lors de leur premier épisode [121], d'adolescents bipolaires et d'adultes bipolaires [122] ont rapporté des anomalies de la substance blanche au niveau du corps calleux, suggérant des altérations possibles de la myélinisation et conduisant au final à des altérations de la communication inter-hémisphérique chez les patients bipolaires [122].

De plus, une **augmentation de la fréquence des hypersignaux de la substance blanche**, localisés au niveau de la substance blanche profonde et dans les régions périventriculaires, sur les séquences T2 en IRM, a fréquemment été rapportée chez les patients bipolaires [123].

Enfin, certaines études d'imagerie ont montré que la totalité de la **substance grise cérébrale** était diminuée chez les patients bipolaires [124, 125], tandis que d'autres études ont montré que la diminution du volume de la substance grise était limitée au cortex cingulaire antérieur (cortex cingulaire subgénual et périgénual) et aux insulas [126] et que le volume des ventricules augmentait avec la durée d'évolution de la maladie [127]. En conséquence, le volume cérébral global était inférieur chez les patients ayant eu de multiples épisodes comparativement aux patients ayant eu un seul épisode et aux sujets contrôles [128].

En conclusion : il semble que les altérations neuro-anatomiques déjà présentes au début de la maladie s'aggravent avec la répétition des épisodes.

1.5 CONSEQUENCES SOCIALES DU TROUBLE BIPOLAIRE

Les conséquences socio-affectives du trouble bipolaire sont également importantes. En effet, la bipolarité affecte significativement l'insertion professionnelle puisque 50 % des sujets sont inactifs [129] et que seuls 16 % ont un emploi à temps plein.

Par ailleurs le bas niveau socio-économique du sujet bipolaire contraste avec un niveau social élevé de la famille d'origine [130].

Sur le plan familial, la proportion de sujets célibataires ou divorcés est plus grande qu'en population générale [131]. Le trouble bipolaire est plus souvent retrouvé chez les sujets divorcés que les sujets célibataires, et que les sujets mariés jamais divorcés. Le retentissement familial est plus important pour le trouble bipolaire que pour les troubles dépressifs majeurs [132]. Les états maniaques sont très destructeurs pour la cohésion familiale [133].

Le recours aux soins est lié à la souffrance, au poids du trouble et l'incapacité socio-professionnelle [134]. L'isolement et la pauvreté du support social du patient entraînent une augmentation du recours aux soins et à l'urgence [135].

Les sujets bipolaires ont de plus un désavantage social en raison d'une incertitude évolutive du trouble. Le rôle social du sujet, qui suit l'inscription professionnelle et familiale, est difficile à assumer. La mise en place d'une mesure de protection des biens peut être un moyen de sauvegarder la situation sociale du sujet mais aussi d'éviter d'entraîner une dégradation du rôle social.

La souffrance est intense par le biais d'une douleur morale au moment des épisodes dépressifs mais aussi un vécu d'échec, une incompréhension ou une solitude morale. La qualité de vie des sujets bipolaires est moins bonne que celle des patients souffrant de dépression unipolaire [136] et bien sûr que celle de la population générale [6].

1.6 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE LA BIPOLARITE

Au-delà de la souffrance pour les patients et les familles, le coût de cette pathologie est considérable.

Toutefois évaluer l'impact médico-économique du trouble bipolaire est un exercice difficile et incertain. Difficile car les études sont peu nombreuses et de méthodologies variables et à analyser prudemment en raison de réalisations dans des contextes très différents (pays, modalités de soins et de couverture sociale...). Par ailleurs les résultats sont incertains puisque les retards ou les erreurs de diagnostics et les comorbidités ne sont pas colligés, et peuvent avoir un impact majeur sur les résultats des études [137].

Au-delà de la prudence indispensable à garder, compte tenu des limites et de la complexité méthodologique des études, certains éléments semblent invariables : d'une part un coût global important. En effet une étude américaine récente [137] a évalué les coûts directs (représentés par les frais engagés pour les soins ambulatoires, les hospitalisations et les traitements psychotropes) des troubles bipolaires de type I et II à 30,7 milliards de dollars par an en 2009 et les coûts indirects (qui incluent le degré de handicap et son indemnisation éventuelle, l'impact du trouble sur la productivité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les conséquences judiciaires éventuelles) à 120,3 milliards de dollars par an.

En France, deux études ont été publiées sur le sujet. La première a permis de dégager que le coût annuel des hospitalisations en France pour les épisodes maniaques chez le patient bipolaire de type I s'élevait à 1,3 milliard d'euros par an environ [138].

La seconde étude a évalué le coût direct d'un épisode maniaque qui serait de 22 297 euros en moyenne (dont 98,6% du coût en hospitalisation) [139].

La diminution de l'impact médico-économique du trouble bipolaire ou sa limitation repose donc peut être paradoxalement sur des investissements de santé publique. Ainsi les dépenses de prévention et les interventions précoces ciblant le trouble bipolaire et ses comorbidités pourraient s'avérer être une stratégie économiquement payante.

En conclusion au chapitre : le trouble bipolaire est de plus en plus considéré comme une pathologie multidimensionnelle d'évolution chronique, comprenant à la fois des déterminantes psychiques et somatiques. Il s'agit par ailleurs d'une maladie aux conséquences socio-affectives et économiques importantes qui dégrade significativement la qualité de vie des patients.

Chapitre 2

Généralités sur l'Obésité

2.1 DEFINITION

2.2 EPIDEMIOLOGIE : PREVALENCE DE L'OBESITE

2.3 ETIOLOGIE DE L'OBESITE

2.3.1 Facteurs génétiques

2.3.2 Evolution du mode de vie

2.3.2.1 Augmentation de la consommation calorique

2.3.2.2 Modification de la dépense énergétique

2.3.3 Environnement périnatal

2.3.4 Autres facteurs

2.4 MORTALITE ET COMORBIDITES DE L'OBESITE

2.4.1 Mortalité

2.4.2. Comorbidités somatiques

2.4.2.1 Complications cardio-vasculaires

2.4.2.2 Les complications métaboliques

2.4.2.2.1 *Hypertension artérielle*

2.4.2.2.2 *Insulino-resistance et diabète*

2.4.2.2.3 *Dyslipidémie*

2.4.2.2.4 *Le syndrome métabolique*

2.4.2.3 Les complications respiratoires

2.4.2.3.1 *Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS):*

2.4.2.3.2 *Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire*

2.4.2.4 Autres complications

A. 2.4.3 Comorbidités neuro-psychiatriques

2.4.3.1 Trouble du comportement alimentaire (TCA)

2.4.3.2 Trouble de l'humeur

2.4.3.3 Trouble anxieux

2.4.3.4 Abus de substance

2.4.3.5 Déficit cognitif

2.4.3.6 Risque de démence

2.5 DEFICIT COGNITIF ET ANOMALIES DE LA STRUCTURE CEREBRALE

2.6 CONSEQUENCES SOCIALES DE L'OBESITE

2.7 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE

L'obésité est un état caractérisé par un excès de graisses de réserves stockées au sein du tissu adipeux résultat d'un déséquilibre prolongé de la balance énergétique : les apports énergétiques journaliers dépassant les dépenses pendant une très longue période. Il s'agit d'une pathologie complexe, regroupant des symptômes hétérogènes aux causes multifactorielles. En effet, la masse corporelle est déterminée par des interactions entre des facteurs génétiques, environnementaux et psychosociaux, qui agissent par l'intermédiaire de différents médiateurs physiologiques, sur la régulation de la balance entre prise alimentaire et dépenses énergétique.

2.1 DEFINITION

L'obésité et le surpoids sont définis par l'organisation mondiale de la santé comme «une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé». Ils peuvent être estimés chez l'adulte par le calcul de l'indice de masse corporelle ou IMC qui correspond au ratio du poids (en kg) par la taille au carré (en m²). Une classification de la masse corporelle en fonction de l'IMC a été établie par l'OMS et est résumée par le tableau 1. Notons que cette classification distingue trois niveaux d'obésité : modérée, sévère et morbide qui correspondent cliniquement à des risques différents de développer des maladies associées à l'obésité. L'IMC est actuellement la référence internationale pour définir l'obésité.

Définir l'obésité par l'IMC a ses limites : cela ne permet pas de faire la distinction entre masse grasse et masse maigre ni de tenir compte de la répartition du tissu adipeux dans l'organisme, notamment au niveau abdominal. En résulte un manque de sensibilité dans le dépistage de l'obésité qui est environ de 50% car il existe des patients avec un excès de masse grasse alors que l'IMC n'est pas élevé. Par contre la spécificité est de 90%, c'est-à-dire qu'un l'IMC élevé est très fortement associé à une adiposité élevée. Il existe des méthodes plus précises pour mesurer la masse grasse (mesure de densité corporelle, évaluation par absorptiométrie, tomodensitométrie) mais celles-ci sont trop lourdes et trop coûteuses pour être utilisées en pratique

La répartition du tissu adipeux au niveau anatomique a son importance dans les facteurs de risque de l'obésité. On peut en effet distinguer deux principales formes d'obésité : l'obésité dite «androïde», lorsque la graisse est répartie préférentiellement au niveau abdominal, à laquelle sont associées la majorité des facteurs de risque cardiovasculaires et l'obésité « gynoïde », dans laquelle le tissu adipeux est reparti préférentiellement autour des hanches. La mesure du tour de taille ou le rapport tour

de taille/tour de hanche permettent ainsi d'apprécier l'obésité centrale d'un individu en affinant ainsi les estimations recueillis par L'IMC.

Classification	IMC (kg/m²)
Maigreur	< 18,5
Zone de référence (« poids normal »)	18,5-24,9
Surpoids	25-29,9
Obésité <ul style="list-style-type: none"> • Classe I : modérée • Classe II : sévère • Classe III : morbide 	30-34,9 35-39,9 ≥ 40,0

Tableau 1. Classification du surpoids et de l'obésité sur la base de l'indice de masse corporelle chez l'adulte.

En pratique l'obésité abdominale est définie (de façon non consensuelle) par un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez les femmes. Des seuils spécifiques sont proposés pour s'adapter aux différentes ethnies.

2.2 EPIDEMIOLOGIE : PREVALENCE DE L'OBESITE

DANS LE MONDE, depuis la fin des années 1990, l'obésité a atteint le stade d'épidémie mondiale. Elle a plus que doublé en 30 ans. Selon l'OMS en 2014, 1,9 milliard de personnes de plus de 18 ans étaient en surpoids, dont 600 millions d'obèses. Ce qui correspond à 39% de la population mondiale des adultes en surpoids (38% des hommes et 40% des femmes) et 13% d'obèses (11% des hommes et 15% des femmes) (Figure 1). En 2014, le surpoids et l'obésité concernaient près de 42 millions d'enfants de moins de 5 ans.

Autrefois considérés comme des problèmes propres aux pays à haut revenu, le surpoids et l'obésité augmentent de façon spectaculaire (notamment chez les enfants) dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain.

AUX ETATS UNIS, la prévalence de l'obésité et du surpoids a augmenté de façon considérable ces 35 dernières années prenant l'ampleur d'une véritable pandémie [140,141] et devenant un problème de santé publique majeur responsable d'une baisse de l'espérance de vie sans précédent dans le pays. En effet les données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ont montré que la prévalence de l'obésité dans la population adulte américaine était passée de 15% en 1978-1980 à 36% en 2009-2010 [142,143]. Cette augmentation a été constatée de façon similaire pour les hommes et les femmes, dans tous les groupes d'âges (y compris enfants et adolescents) et dans tous les groupes ethniques. Les données de la NHANES publiées en 2010 ont estimé que 68% de la population adulte américaine âgée entre 20 et 74 ans étaient en surpoids ou obèses (Figure 2).

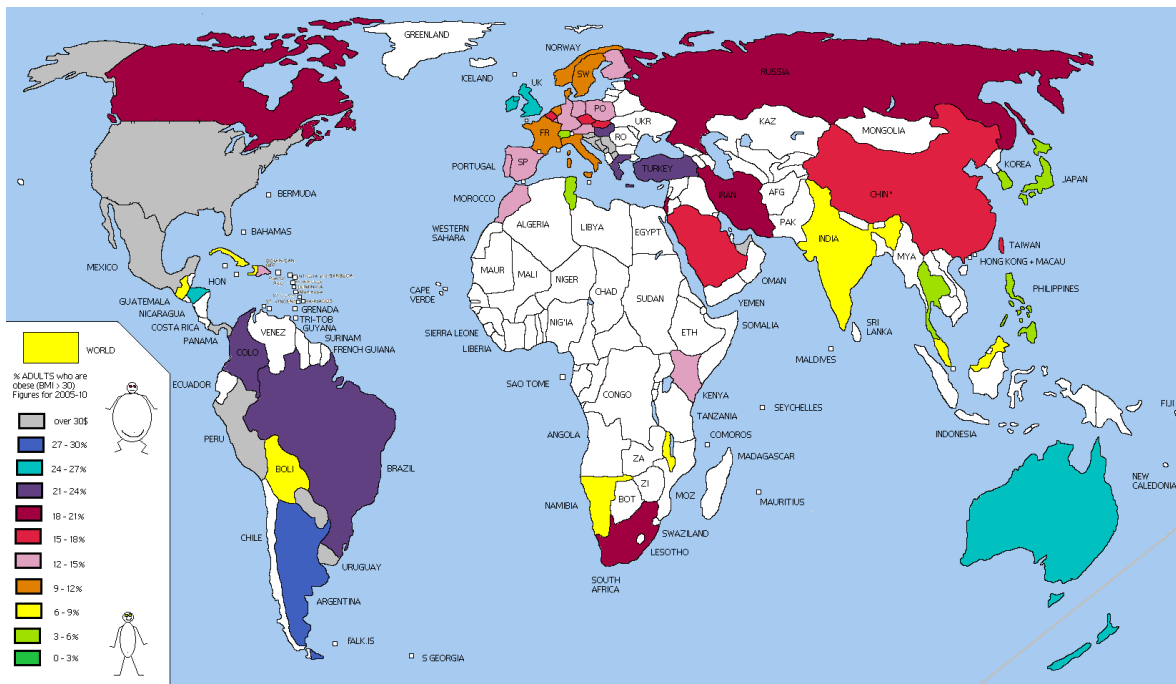
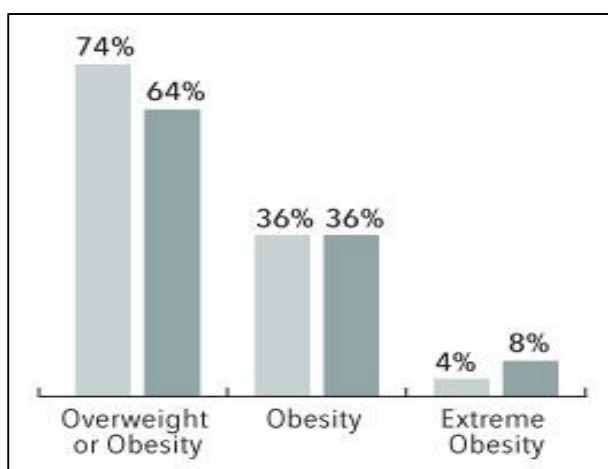


Figure 1. % d'adultes obèses dans le monde en 2010

Par ailleurs, au niveau socio-démographique, aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité est plus élevée parmi la population d'âge moyen ou avancé comparé à une population jeune ; elle est aussi plus fréquente parmi la population hispanique et afro américaine que dans les autres groupes ethniques. Enfin aux Etats-Unis comme dans les autres pays développés, l'obésité est inversement corrélée au niveau de revenu [142,143]. Par ailleurs une étude épidémiologique américaine réalisée entre 2000 et 2005 a montré que la prévalence d'obésité morbide ainsi que l'obésité abdominale avaient tendance à croître encore plus vite que l'obésité modérée [144]. Ces données sont d'autant plus inquiétantes que les complications médicales les plus graves surviennent chez les patients présentant une obésité morbide, une obésité abdominale ou ayant une durée prolongée d'obésité.



Estimated Percentage by Sex

■ Men ■ Women

Figure 2 : % de surpoids et d'obésité par sexe aux USA (Source : NHANES, 2009–2010) [1001]

EN EUROPE, de nombreuses études témoignent de l'épidémie de l'obésité en Europe et en particulier l'étude de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), le MONICA Project. L'enquête MONICA est un recueil de données multicentriques de populations randomisées contenant au minimum 200 individus de sexe opposé, par tranches d'âge de 10 ans comprises entre 25 et 64 ans.

Cette étude a été menée par l'OMS auprès de 39 centres collaborateurs dans 21 pays. Le projet MONICA de l'OMS a étudié la prévalence de l'obésité et son évolution sur les vingt dernières années.

Cette étude a mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'obésité de 10 à 40 % dans la plupart des pays européens entre 1985 et 1995 [145].

Un rapport de l'OMS paru en 2007 fait une synthèse des données de la littérature et des études épidémiologiques réalisés dans les différents états européens [146]. Ce rapport met en exergue la grande disparité des prévalences de l'obésité et du surpoids dans les différents pays européens. Ainsi c'est en Albanie que les prévalences de l'obésité et du surpoids étaient les plus importantes en 2001 : respectivement 42,2% chez les hommes et 56,6% chez les femmes. C'est en Ouzbékistan en 2003 que l'on retrouve les prévalences du surpoids et de l'obésité les plus faibles chez les hommes – 26,5% pour le surpoids et 5,4% pour l'obésité – et en Norvège en 2003 chez les femmes – 19,6% pour le surpoids et 5,9% pour l'obésité.

Notons par ailleurs que la prévalence reste plus faible qu'aux Etats Unis. Au niveau socio-démographique, comme aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité augmentait de la même façon avec l'âge et diminuait avec le niveau d'éducation [147].

EN FRANCE, comme dans les autres pays européens, l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité est plus tardive qu'aux Etats-Unis puisqu'elle date des 15 dernières années. La prévalence de l'obésité et du surpoids en France est une des plus faibles d'Europe.

L'étude ObEpi/Roche [147] menée entre janvier et mars 2012 sur 25714 individus âgés de 18 ans et plus, représentatifs de la population française, a retrouvé une prévalence du surpoids de 32,3% (38,8% des hommes et 26,3% chez la femme) et une prévalence d'obésité de 15% (15,7% chez la femme et 14,3% chez l'homme). L'obésité de grade I concernait en 2012 10,7% de la population adulte, l'obésité de grade II 3,1% et celle de grade III 1,2%. En France comme dans les autres pays européens, la prévalence de l'obésité et du surpoids augmente avec l'âge et les classes socio-économiques défavorisées apparaissent plus touchées.

Les autorités de santé publique françaises sont inquiètes en raison de la progression de la prévalence de l'obésité, qui touche des individus de plus en plus jeunes, même

s'il semble exister un ralentissement de la progression de l'obésité : + 3,4% entre 2009 et 2012 contre +10,7% entre 2006 et 2009.

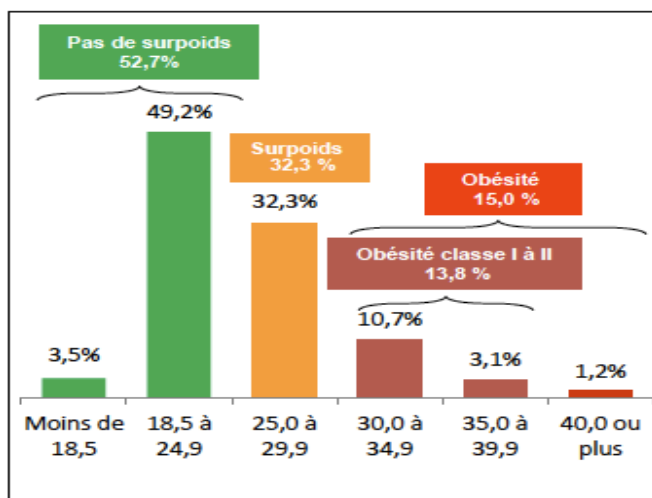


Figure 3 : Répartition de la population française en fonction du niveau d'IMC en 2012 (d'après l'étude ObEpi/Roche 2012) [147]

2.3 ETIOLOGIE DE L'OBESITE

L'obésité est une maladie multifactorielle, résultante complexe d'interactions génétiques et environnementales

2.3.1 Facteurs génétiques

L'obésité est une maladie multifactorielle liée à l'interaction de gènes de prédisposition avec des facteurs de risque environnementaux très puissants. Les études génétiques récentes ont permis de montrer qu'il existait un continuum entre les différentes formes d'obésité humaine. La concentration de cas dans une même famille, le taux élevé de concordance chez les jumeaux monozygotes de la masse corporelle et la découverte de gènes associés à l'obésité sont autant d'éléments plaidant en faveur d'une dimension génétique de l'obésité.

Chez l'homme des formes d'obésité génétiques ont été décrites. Les anomalies génétiques en cause affectent des facteurs clés de la régulation de la prise de poids, intervenant sur le gène de la leptine (chef d'orchestre contrôlant la régulation du poids et de plusieurs voies endocrines) et les gènes des mélanocortines, cibles essentielles de la leptine dans l'hypothalamus. Des mutations des gènes de la leptine, de son récepteur, entraînent des situations d'obésité exceptionnelles à pénétrance complète et de transmission autosomique récessive. D'autres gènes impliqués dans des formes monogéniques d'obésité ont également été découverts : des mutations sur les gènes codant pour la pro hormone convertase 1 (impliquée dans la conversion de la proinsuline en insuline) ou la proopiomelanocortine (POMC) conduisent ainsi à une prise alimentaire excessive. La protéine POMC est le précurseur de l'alpha melanocyte stimulating hormone, un neuropeptide réduisant la prise alimentaire en agissant sur les récepteurs à la mélanocortine 3 et 4 (MC3R et MC4R) présents dans l'hypothalamus. Les mutations sur le gène codant pour le récepteur MC4R représentent quant à elles une forme plus fréquente d'obésité mono

génique, puisqu'elles concerneraient 1 à 6 % des individus obèses [148]. Enfin quelques cas d'obésité dus à une mutation sur le gène du récepteur à la cholecystokinine, impliqué dans le signal de satiété, ont également été décrits [149].

Ainsi si les formes d'obésité monogéniques sont relativement rares, les formes communes d'obésité sont au contraire polygéniques. L'hypothèse du «thrifty gene» (ou gène économe) développé par Neel en 1962, sous-entend que les individus porteurs de certains gènes impliqués dans l'accumulation de tissu adipeux posséderaient un avantage sélectif lors des famines : ils auraient ainsi été favorisés au cours des siècles. Dans l'environnement actuel, les individus possédant ces gènes seraient fortement prédisposés à l'obésité [150]. Globalement l'expression de ces gènes tendrait à favoriser le stockage de l'énergie par rapport à sa dépense. Bien que fréquemment reprise, cette théorie reste néanmoins controversée [151]. Une autre hypothèse est que l'organisme serait «programmé» pour gérer la sous nutrition et aurait une capacité moindre à gérer la surnutrition : les moyens pour limiter la perte de poids seraient plus efficaces que ceux destinés à limiter la prise [152]. A l'heure actuelle on connaît plus d'une centaine de gènes liés à l'obésité : ces gènes sont impliqués dans le métabolisme énergétique, le contrôle de la prise alimentaire, le développement du tissu adipeux ou encore les activités mitochondriales...

En conclusion, les connaissances actuelles permettent de conclure que les facteurs génétiques peuvent être impliqués dans l'étiologie de l'obésité, et qu'à l'exception de très rares cas d'obésité monogéniques sévères, les formes communes d'obésité sont polygéniques, les gènes en cause étant sans doute des gènes qui interagissent avec les facteurs de l'environnement reliés à la consommation et à la dépense d'énergie pour accroître le risque d'obésité (épigénétisme). L'identification de ces gènes permettra de mieux cerner l'étiologie de l'obésité et de ses complications métaboliques, de repérer les individus ou les groupes à risque, en fonction de leur profil génétique et de développer des stratégies de prévention et de traitement individualisées.

2.3.2 Evolution du mode de vie

L'évolution des modes de vie concerne principalement l'alimentation et l'exercice physique, deux éléments majeurs de la régulation de la balance énergétique et qui interviennent dans l'actuelle épidémie d'obésité dans le monde. L'évaluation de ces paramètres est toutefois complexe.

2.3.2.1 Augmentation de la consommation calorique

Elle semble due à plusieurs facteurs tels qu'une plus grande disponibilité des aliments, une augmentation des repas pris en dehors du foyer (incluant les «fast food»), une plus grande consommation de boissons sucrées, une augmentation de la taille des portions alimentaires [155]. La nature des produits entrant dans la composition des aliments est également modifiée : la consommation de fructose par

personne a augmentée de 16% entre 1986 et 2007 en particulier par le biais des boissons sucrées [156,157].

2.3.2.2 Modification de la dépense énergétique

En quelques dizaines d'années, le mode de vie dans les pays industrialisés a changé de façon importante notamment grâce aux avancés technologiques, ainsi les individus ont moins besoin de marcher ou de bouger pour les activités quotidiennes. Une étude a estimé qu'il y a 150 ans, les individus dépensaient en moyenne 2,8 fois plus d'énergie que l'individu moyen occidental d'aujourd'hui [158]. En 1996, 60% des américains ne pratiquaient pas d'activité physique régulière et 25% étaient presque totalement sédentaires. En effet le temps moyen passé par les américains devant la télévision en 2000 avoisinait les 8 heures par jour, soit près de deux fois plus que 50 ans plus tôt [159].

En France en 2008, 50% des français pratiquaient une activité physique régulière (Baromètre santé nutrition, INPES) et seulement 42,5% d'entre eux la pratiquaient suffisamment longtemps pour qu'il y ait un effet favorable pour la santé [160].

En conclusion : Les nouveaux modes de vie dans les pays occidentaux (et progressivement dans le reste du monde) provoquent une diminution de la dépense énergétique et une augmentation de l'apport énergétique, qui participent au développement de l'obésité.

2.3.3 Environnement périnatal

L'environnement pré et post natal semble aussi jouer un rôle important dans la prédisposition à l'obésité. Des facteurs de stress subis par le fœtus (sous-nutrition, hypoxie, exposition au tabac mais aussi obésité maternelle) peuvent conduire à un faible poids de naissance de l'enfant. Or il existe une relation positive entre faible poids à la naissance et le risque de développer une obésité abdominale à l'âge adulte [161]. Une relation inverse entre le poids à la naissance et le ratio taille/hanche à l'âge adulte a été mise en évidence [161].

Plus encore que le poids à la naissance, c'est la prise de poids rapide après la naissance pour «rattraper» un poids normal qui semble être importante dans la prédisposition à l'obésité [162].

Une rapide croissance post-natale pourrait conduire à des adaptations métaboliques, par la suite responsables de dérèglements à l'âge adulte. Expérimentalement, la prévention d'une reprise de poids rapide après la naissance normalise l'obésité [163].

2.3.4 Autres facteurs

D'autres facteurs peuvent intervenir dans la prise de poids excessive. Selon l'OMS, certaines périodes de la vie sont «critiques» pour le développement de l'obésité : le rebond d'adiposité (entre 5 et 7 ans), l'adolescence, le début de l'âge adulte, la grossesse et la ménopause constituent des périodes durant lesquelles les

comportements alimentaires et physiques changent et sont susceptibles de favoriser la prise de poids.

La prise de certains médicaments peut également favoriser le développement de l'obésité, en particulier les traitements psychotropes, comme nous le verrons plus en détail ultérieurement, mais aussi les contraceptifs ou les corticoïdes par exemple.

Les autres facteurs sont principalement ceux liés:

- aux changements brusques du mode de vie : arrêt du tabac, changements sociaux et environnementaux (modification de la structure familiale, changement de travail).
- la réduction du temps de sommeil,
- les traumatismes précoces de l'enfance

En conclusion : Les causes habituellement avancées -peu de dépenses physiques, régime alimentaire déséquilibré- ne sont que des facteurs révélateurs de la prédisposition génétique et épigénétique de chacun à devenir obèse. Le fait de se trouver dans un environnement propice va permettre d'exprimer cette prédisposition.

2.4 MORTALITE ET COMORBIDITES DE L'OBESITE

2.4.1 Mortalité

L'IMC est associé à une augmentation du risque de mortalité dans la population adulte. Cette relation est initialement issue des études américaines. Ces dernières ont permis d'établir que la corpulence évaluée par l'IMC et la mortalité étaient liés par une courbe en «J», avec un risque nettement élevé à partir d'un IMC supérieur à 30, et que la localisation abdominale conférait un risque supplémentaire [167]. Cette association connue depuis longtemps a fait l'objet de deux publications récentes sur de larges échantillons de population : l'étude European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) [168] et la Prospective Collaboration Study (PCS) [169].

Dans l'étude EPIC, 360 000 sujets (âgé en moyenne de 52 ans, 65% de femmes, IMC initial à 25) ont été suivis de façon prospective pendant environ 10 ans. La PCS regroupe quant à elle près de 900 000 sujets issus de 57 études prospectives menées en Europe et en Amérique du Nord (âge moyen de 46 ans, 39% de femmes, IMC à l'entrée des études : 25 kg/m²) suivis en moyenne 14 ans.

Après ajustement pour les autres facteurs de risque de mortalité (le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et de tabac, l'activité physique, la taille), le risque minimal de mortalité était observé pour un IMC entre 22,5 et 25 [169].

Le sur-risque de mortalité associé à l'obésité était lié aux pathologies cardiovasculaires, au diabète et aux pathologies pulmonaires principalement. Ainsi l'espérance de vie serait réduite de 2 à 4 ans pour un IMC entre 30 et 35 et de 8 à 10 ans entre 40 et 45 ce qui est comparable à l'excès de mortalité liée au tabac [170].

L'obésité en soi et l'obésité abdominale sont associées de façon indépendante au risque de mortalité (l'association persiste significativement après ajustement de l'obésité sur le tour de taille ou rapport taille/hanche et réciproquement) [171].

En conclusion : l'excès de poids est associé à une augmentation de la mortalité dès que l'IMC dépasse 25kg/m², avec un risque d'autant plus important que l'IMC est élevé. La localisation abdominale de l'excès de poids confère un risque indépendant de la corpulence en général.

2.4.2 Comorbidités somatiques

2.4.2.1 Complications cardio-vasculaires

L'obésité globale et abdominale sont des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires (maladies coronariennes, insuffisance cardiaque et trouble du rythme entre autre) dans les 2 sexes, et ceci indépendamment des facteurs de risque classiques (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabac et antécédents familiaux) [172,173]. Le risque de ces complications augmente avec le degré de l'IMC.

Pour les atteintes coronaires le risque est double par rapport aux non obèses [172]. Une étude rétrospective récente, dans une cohorte de plus de 110 000 sujets du registre CRUSADE, montre que l'IMC est un facteur indépendant après ajustement des facteurs de risque cardio-vasculaires, des traitements et des données démographiques, du risque de survenue d'un premier infarctus plus précoce, au même titre que le tabac. Un IMC supérieur à 35 réduit d'environ 10 ans la date de survenue de l'accident cardiaque [174].

L'obésité sévère est associée aussi à une augmentation de près de 2 du risque d'insuffisance cardiaque [175]. Cette insuffisance cardiaque est le plus souvent favorisée par l'hypertension artérielle, l'atteinte coronarienne et/ou l'hypertension artérielle pulmonaire qui est souvent reliée au syndrome d'apnée du sommeil. Mais l'obésité en elle-même constitue un risque d'insuffisance cardiaque (car elle s'accompagne de modifications hémodynamiques comme l'augmentation du débit cardiaque et une expansion du secteur extra vasculaire) [176].

2.4.2.2 Les complications métaboliques

2.4.2.2.1 Hypertension artérielle

Il existe une relation étroite entre obésité et HTA. Le risque d'HTA est plus de 5 fois supérieure chez les sujets obèses que chez ceux ayant un poids normal [177]. 40% des sujets obèses sont hypertendus. Dans plus de 85% des cas, l'HTA survient chez des sujets dont le BMI est supérieur à 25 kg/m² [178].

L'étude INTERSALT [179] réalisée dans 52 pays sur 10 000 hommes et femmes âgés de 20 à 59 ans a montré que la relation positive IMC-HTA était indépendante de l'âge, du sexe, de la consommation d'alcool, du statut tabagique et de l'excrétion de sodium et de potassium.

L'augmentation de la tension artérielle associée à l'excès de poids s'explique en partie par la libération d'angiotensinogène (précurseur de l'angiotensine) par les adipocytes, une augmentation du volume sanguin associée à l'augmentation de la masse corporelle, et en réponse à l'augmentation de la viscosité sanguine. Cette dernière est elle-même due à la libération de profibrinogène et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène par les adipocytes avec une baisse de l'activateur du plasminogène [180].

2.4.2.2 Insulino-resistance et diabète

L'impact de l'obésité sur le diabète de type 2 est majeur : 50 à 80% des patients diabétiques de type 2 sont obèses [181]. L'incidence du diabète de type 2 est environ 3 fois plus élevée chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses [181]. Les principaux facteurs de risque de diabète de type 2 sont la sévérité de l'obésité, le gain de poids précoce (dans l'enfance), l'adiposité abdominale, la durée de l'obésité, l'âge et les antécédents familiaux de diabète de type 2 [181,182]. L'obésité, principalement dans sa forme viscérale, est un facteur de risque indépendant de diabète de type 2.

Les données épidémiologiques en France en 2007 permettent d'estimer qu'environ 12% des personnes obèses sont diabétiques de type 2 [183]. Après ajustement sur les autres facteurs de risque de diabète, la prévalence du diabète de type 2 est respectivement 2,5 et 3 fois supérieur chez les hommes et les femmes en surpoids et 5,5 à 6 fois respectivement chez les obèses en comparaison aux personnes de poids normal. Par ailleurs chez les sujets présentant une glycémie normale, une étude évaluant le degré d'insulino-résistance a permis de montrer que celle-ci était présente chez 19% des personnes en surpoids, 34% des sujets obèses et 60% des sujets présentant un IMC supérieur à 35 kg/m² [184].

2.4.2.3 Dyslipidémie

La dyslipidémie classiquement associée à l'obésité et en particulier abdominale se caractérise par une triade métabolique athérogène incluant une élévation des triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol et un excès de la fraction des LDL petites et denses. Toutes ces anomalies lipidiques contribuent à l'augmentation du risque cardiométabolique engendré par un excès de tissu adipeux viscéral. Cet excès de tissu adipeux semble directement à l'origine de la dyslipidémie associée à l'obésité abdominale en induisant une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie et en participant à l'insulinorésistance [185].

Selon l'étude ObEpi 2012 [147] portant sur l'obésité et les comorbidités cardiovasculaires, la prévalence des dyslipidémies traitées est multipliée par 2,2 en cas de surpoids et par 2,7 en cas d'obésité par rapport aux sujets dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m².

2.4.2.2.4 Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, caractérisé par une insulino-résistance et une hyperinsulinémie, est défini par une constellation d'anomalies incluant l'obésité abdominale, une dyslipidémie (hypertriglycémie et hypoHDLémie), une élévation de la PA (pression artérielle), une intolérance au glucose ou un diabète type 2 ainsi qu'un état prothrombotique et proinflammatoire [185]. Ce syndrome est l'un des principaux facteurs favorisant les maladies cardiovasculaires. Le rôle de l'obésité viscérale est considérable car cette forme d'obésité est en partie responsable de ces anomalies métaboliques. La libération d'acides gras libres dans le système porte à partir de ce tissu métaboliquement très actif augmenterait par exemple la néoglucogenèse et la sécrétion de VLDL (Very Low Density Lipoproteins) par le foie et diminuerait la clairance hépatique de l'insuline [186].

2.4.2.3 Les complications respiratoires

Les complications respiratoires de l'obésité sont souvent sous-estimées alors qu'elles jouent un rôle majeur dans la morbidité et la surmortalité liée à l'obésité. Elles sont représentées par : le syndrome d'apnée du sommeil, le syndrome restrictif, le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, l'hypertension artérielle pulmonaire ainsi que l'asthme.

Détaillons les principaux :

2.4.2.3.1 Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS):

L'obésité est un facteur d'apnée du sommeil reconnu : 70% des patients présentant un SAS ont un IMC supérieur à 30 [187]. La prévalence du SAS dans la population obèse n'est pas connue de façon certaine, mais elle est d'autant plus importante que l'obésité est massive. Elle atteindrait environ 40% des sujets obèses [188]. Les conséquences peuvent être majeures : accident de la voie publique, hypertension artérielle pulmonaire et systémique, trouble du rythme et de la conduction cardiaque. Les signes cliniques à rechercher systématiquement sont en premier lieu : hypersomnolence diurne, apnées ressenties ou signalées par l'entourage, ronflement, fatigue.

2.4.2.3.2 Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire :

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire est rare mais sévère. Il est caractérisé par une hypoxémie (paO₂ inférieure à 70 mm HG) avec une hypercapnie (paCO₂ supérieure à 45 mm Hg) et peut conduire à une hypertension artérielle pulmonaire, ainsi qu'une insuffisance cardiaque et respiratoire.

2.4.2.4 Autres complications

D'autres complications peuvent apparaître telles que :

- digestives : reflux gastro œsophagien [189], lithiase biliaire [190], stéatose hépatique [191]
- rhumatologiques : arthrose [192], lombalgie [193]
- veineuse et thromboembolique [194,195]
- urinaire (incontinence d'effort) [196], rénales (protéinurie ou une insuffisance rénale) [197]
- cutanées [198]
- ainsi que différents types de cancers (gynécologiques et coliques entre autre) [199]

2.4.3 Comorbidités neuro-psychiatriques

L'obésité est associée à la fois à des comorbidités somatiques comme nous venons de le détailler mais aussi à des comorbidités neuropsychiatriques. En effet les sujets obèses sont plus à risque de présenter des troubles du comportement alimentaire, des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des altérations cognitives et des démences que les sujets normo-pondéraux.

2.4.3.1 Trouble du comportement alimentaire (TCA)

Pour qu'un comportement alimentaire soit qualifié de « pathologique », les conditions suivantes doivent être requises :

- il diffère de façon importante sur le plan qualitatif ou quantitatif du comportement alimentaire habituel observé chez des individus vivant dans le même environnement nutritionnel, social et culturel,
- il entraîne des conséquences néfastes sur la santé physique ou psychologique,
- il témoigne d'une lésion du système biologique qui contrôle et régule la prise alimentaire.

Les classifications et nosographies actuellement disponibles ne rendent compte que très imparfaitement et très partiellement de l'ensemble des TCA existants (DSM 5) car comme nous l'avons vu seules trois grandes entités cliniques sont individualisées : l'anorexie mentale, la boulimie nerveuse et récemment le Binge Eating Disorder ou BED, alors que la réalité clinique est autrement plus riche et diverse [200].

Les TCA présentés par les sujets obèses peuvent être catégorisés en trouble alimentaire compulsif incluant les compulsions simples, le Night Eating Disorder (NES) et le BED et les troubles alimentaires non compulsifs incluant l'hyperphagie prandiale et les grignotages.

Le BED ou Binge Eating Disorder : sa prévalence est largement supérieure dans la population obèse que dans la population générale. En effet, en France, elle pourrait

atteindre 40% des patients consultant dans des centres d'obésité [200] (3). Dans une autre étude menée sur des patients obèses consultant pour leur problème de poids, 28,3% d'entre eux présentaient un BED d'intensité modéré alors que 11,7% d'entre eux présentaient un BED d'intensité sévère [201]. La prévalence du BED augmente avec le BMI [1002].

Ces chiffres sont légèrement inférieurs mais concordants avec ceux observés en Amérique du Nord où l'on retrouve jusqu'à 46% de BED en consultation spécialisée d'obésité. Par ailleurs les études montrent que l'obésité augmente avec la sévérité du BED [202].

Au total bien qu'il ne soit pas spécifique de l'obésité, le BED apparaît comme le TCA le plus répandu chez le sujet obèse. Les patients obèses atteints de BED présentent par ailleurs plus de comorbidités psychiatriques (en particulier trouble de l'humeur et trouble anxieux) comparés aux patients obèses sans ce trouble.

Le NES ou syndrome d'hyperphagie nocturne: Il est caractérisé par le fait que le sujet se lève pour manger, il s'agit donc d'une hyperphagie extra prandiale. Les aliments ingérés le sont le plus souvent de manière compulsive, sans réelle sensation de faim, avec un phénomène de craving (compulsion alimentaire) prédominant pour les aliments à base d'hydrate de carbone. Ce TCA semble peu fréquent. Il est néanmoins beaucoup plus habituel de le trouver chez des patients obèses que dans la population générale. En effet une étude a montré que 27% des patients demandant une chirurgie de l'obésité présentaient un NES alors que la prévalence retrouvée dans la population générale était de 1,5% [203].

L'hyperphagie prandiale se traduit par une augmentation des apports caloriques au moment des repas. Elle peut être liée à : une augmentation de la faim ou de l'appétit, une sensibilité excessive au plaisir sensoriel associé aux aliments, un recul de rassasiement ou une absence de satiété, un dépassement de la satiété. Elle est souvent mal identifiée par le patient et concerne la plupart des temps le sexe masculin [204]. Elle s'accompagne souvent d'une tachyphagie, rapidité particulière de la prise alimentaire. Elle est très souvent mise en évidence chez le sujet obèse.

Les grignotages se caractérisent par l'ingestion répétée quasi automatique de petites quantités de divers aliments non spécifiques mais souvent à connotation sucrée ou hautement palatables, sans ressentir de faim ou d'appétit bien que les aliments consommés soient souvent jugés agréables. C'est un comportement «passif» où la disponibilité des aliments, facilement accessibles, joue un rôle essentiel. Ils sont fréquemment associés à une sensation d'ennui.

Les compulsions alimentaires (craving) correspondent à une impulsion soudaine et irrésistible à consommer un aliment en dehors des repas. Contrairement à la fringale, elles ne sont pas déclenchées par la faim. Le «carbohydate craving » est

une compulsions exclusivement glucidique. Ce phénotype comportemental est clairement défini par une consommation calorique extra-prandiale équivalent à environ 30 % de la consommation calorique journalière et un apport glucidique extra-prandial correspondant à environ 35 % des apports glucidiques totaux.

Notons que la boulimie n'est, elle, pas associée à l'obésité.

2.4.3.2 Trouble de l'humeur

De nombreuses études ont montré que l'obésité était associée de façon significative aux troubles de l'humeur [205,206]. Différentes études de populations menées notamment aux Etats Unis ont retrouvé des associations entre obésité et symptômes dépressifs [207, 208], antécédent d'épisode dépressif majeur [209] et mesures de détresse psychosociale [210].

Cette association semble être modulée par des variables sociodémographiques des individus et en particulier le sexe et l'âge. En effet plusieurs études ont observées des différences liées au sexe dans cette relation avec une association positive entre dépression et obésité chez la femme tandis que chez l'homme aucune association ou une association négative était retrouvée [211, 212]. D'autres études ont mis en évidence que cette association pourrait être particulièrement marquée chez les sujets âgés de moins de 65 ans [208].

Cette association est confirmée par plusieurs méta-analyses :

Une méta-analyse publiée par Atlantis en 2008 [213] se base sur quatre études longitudinales et 20 études transversales (dont 10 réalisées aux Etats-Unis) s'intéressant à l'impact de l'obésité sur la dépression. Les études longitudinales montrent que l'obésité pouvait augmenter le risque de développer une dépression ou des symptômes dépressifs tandis que les études transversales menées aux États-Unis retrouvent une augmentation du risque de dépression chez les sujets obèses de sexe féminin mais pas masculin.

Une méta-analyse [214] publiée en 2009 par De Wit, fondée sur 17 études transversales réalisées en population générale incluant 204 507 patients, retrouve une association statistiquement significative entre symptômes dépressifs et obésité (OR=1,26 ; 95% CI : 1,17-1,36, p<0,01). Après ajustement aux principaux facteurs confondant (âge, sexe, géographie, année de publication, outil statistique utilisé), ces résultats ne changent pas sauf pour le sexe où l'on retrouve une association plus forte chez les femmes [214].

Une troisième méta-analyse publiée en 2010 par Luppino et al. [215] ayant inclus 15 études longitudinales, montre une association bidirectionnelle entre dépression et obésité : en effet les sujets obèses et en surpoids présentaient une augmentation de 55% du risque de développer une dépression avec le temps, cette augmentation étant plus importante chez les sujets obèses que chez ceux en surpoids ; plus

l'obésité était sévère et plus le risque se voyait augmenté (gradient dose-réponse). Réciproquement les sujets déprimés à l'entrée de l'étude avaient un risque majoré de développer une obésité (mais pas un surpoids) [215].

Enfin une méta-analyse publiée par Xiu et al. en 2011 [216] a montré que les individus présentant une obésité abdominale avait un risque significativement majoré de présenter un syndrome dépressif (OR=1.38 ; 95% CI : 1.22-1.57) comparé aux individus non obèses et ce, même après ajustement sur les principaux facteurs confondants incluant l'âge, le sexe, et les différences méthodologiques des études.

Même si la plupart des études transversales menées ailleurs qu'aux États-Unis n'ont relevé aucune association entre obésité et troubles de l'humeur, Bruffaerts et ses collaborateurs ont analysé des données pour six pays européens de façon rétrospective et ont conclu que les personnes obèses présentaient plus souvent un syndrome dépressif que les personnes ayant un poids normal [217].

De plus la sévérité de l'obésité et de la dépression semblent être corrélée. Chez les personnes les plus obèses, la prévalence des dépressions majeures augmente significativement. La relation entre le poids et le niveau de dépression dépendrait donc du degré d'obésité [218].

Une association entre obésité et d'autres troubles de l'humeur, en particulier le trouble bipolaire a aussi été rapportée.

Petry et al. [219] ont montré que les personnes obèses présentaient un risque significativement élevé (RR allant de 1,21 à 2,08) d'être atteints de trouble de l'humeur (incluant les dépressions majeures, la dysthymie et les épisodes maniaques) mais aussi de troubles anxieux et d'abus de substance.

L'analyse d'un groupe de population comprenant 9125 personnes issues du National Comorbidity Survey–Replication (NCS-R) [220] a montré que l'obésité était significativement associée avec un diagnostic vie entière de trouble bipolaire (OR=1,47, 95% CI, 1,12-1,93).

Enfin, dans L'étude NESARC [221] (National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions) menée sur 43 093 personnes interrogées, l'obésité était associée à tous les troubles de l'humeur pour l'obésité simple (OR=1,55 ; 95% CI, 1,29-1,86) et pour l'obésité morbide (OR=2,70 ; 95% CI, 2-3,66).

Par ailleurs il apparaît que les apparentés au premier degré de patients obèses présentent des taux plus élevés d'obésité, de trouble de l'humeur en général et de trouble bipolaire en particulier.

En conclusion : il semble exister une association entre obésité et symptômes/syndrome dépressif, relation pouvant être tempérée par des variables

génétiques (sexe, âge) mais aussi sociodémographiques. Cette association semble pouvoir être étendue à l'ensemble des troubles de l'humeur et en particulier au trouble bipolaire.

2.4.3.3 Trouble anxieux

Plusieurs études ont pu mettre en évidence une association entre obésité et trouble anxieux.

Scott et al. [222] dans leur étude menée aux Etats-Unis sur une large cohorte ont retrouvé une association statistiquement significative entre obésité et trouble anxieux (RR=1,46). De la même façon, Simon et al. dans leur étude épidémiologique transversale portant sur un échantillon de 9125 personnes représentatives de la population américaine ont conclu que l'obésité était associée à une augmentation approximative de 25% des troubles anxieux. Toutefois étant donné le nombre limité d'études cette relation reste incertaine [222].

En conclusion : Il existerait une association positive mais modérée entre obésité et trouble anxieux, qui reste à confirmer.

2.4.3.4 Abus de substance

Une revue de la littérature récente ayant pris en compte à la fois des études par site et des études épidémiologiques de large envergure ne retrouve pas de lien entre obésité et abus de substance [223].

La prévalence moyenne d'abus d'alcool et de drogues parmi les sujets obèses est proche de celle retrouvée dans la population générale par la national comorbidity survey replication [224].

Quatre des cinq études épidémiologiques de large envergure menées sur le sujet ne retrouvent pas d'association entre obésité et abus de substance.

Seule l'étude de Barry et al. [225] rapporte une augmentation du risque vie entière d'abus et de dépendance à l'alcool chez les obèses mais montre que cette association est limitée aux hommes et à l'alcool (et pas aux drogues illicites).

Enfin Warren et al. [226] ont eux montré que la consommation d'alcool était inversement corrélée à l'IMC chez les femmes, faisant l'hypothèse que l'alcool et la nourriture pourraient être en compétition pour les mêmes sites de récompense cérébraux.

En conclusion : Même si certaines population spécifiques d'obèses peuvent avoir des taux élevés d'abus de substance, les données générales indiquent des prévalences identiques voir inférieures d'abus de substance par rapport à la population générale.

2.4.3.5 Déficit cognitif

Tandis que les effets délétères de l'obésité sur les fonctions métaboliques et cardio-vasculaires sont décrits depuis longtemps, des données récentes robustes ont aussi montré l'impact négatif de l'obésité et/ou d'un surpoids sur les performances cognitives. Les études ont en effet montré que de nombreux domaines cognitifs seraient altérés par un excès pondéral (troubles de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives en particulier). Il semble par ailleurs que les dysfonctions cognitives associées à l'obésité précèdent l'apparition de la démence.

La relation entre IMC et performances cognitives a été explorée dans des modèles animaux et chez l'homme.

Chez l'animal : des rongeurs soumis à un régime riche en graisse saturée et rendus obèses voient leur éventail de performances mnésiques et d'apprentissage abaissées. Ces études expérimentales ont aussi permis d'avoir une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine des dysfonctions cognitives en lien avec l'obésité [227].

Chez l'homme, il existe de nombreuses études longitudinales et transversales qui ont cherché à établir la présence d'une telle association aux différents âges de la vie.

- *A un âge médian* :

Différentes études ont montré que l'élévation de l'IMC était associé à des déficits d'apprentissage, de mémorisation et des fonctions exécutives chez des sujets d'âges moyens non déments et ce après ajustement sur les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, mais non ajustés aux troubles mentaux (dépression ou troubles anxieux) [228,229].

De plus l'obésité semble associée une accélération de la vitesse de dégradation cognitive. Une étude de Singh-Manoux et al. [230], publiée en 2012 et menée sur un groupe de 6000 personnes âgées de 50 ans en moyenne au départ de l'étude ont été suivis sur une période de 10 ans. Au sein de cette cohorte, 9% des sujets étaient obèses et 38% présentaient un surpoids. Par ailleurs environ 60% des patients atteints d'obésité présentaient au moins 2 anomalies métaboliques tel qu'une HTA, une dyslipidémie ou une dysglycémie. L'analyse des données a permis de montrer que chez les patients obèses présentant des anomalies métaboliques, le déclin cognitif était significativement plus rapide que dans le reste de la cohorte. En dix ans de suivi, leurs scores aux différents tests cognitifs ont diminué 22,5 % fois plus vite que celui des volontaires de poids normal sans anomalies métaboliques. Par ailleurs

une accélération du déclin cognitif était aussi notée chez les sujets obèses ne présentant pas d'anomalies métaboliques.

De plus une relation entre obésité et performance cognitive a aussi été mise en évidence quand des marqueurs d'obésité autre que l'IMC étaient pris en compte. Ainsi, Gunstad et al. [232] ont récemment montré que l'obésité centrale évaluée par le périmètre abdominal et le rapport tour de taille/tour de hanche était associé de la même façon à de plus faibles performances cognitives chez des sujets d'âges moyens.

- *Chez les sujets jeunes*

De façon similaire d'autres études menées sur des sujets jeunes en bonne santé (c'est-à-dire sans autre antécédent que leur obésité) ont montré que le BMI était inversement corrélé aux capacités cognitives et en particulier la mémoire et les fonctions exécutives [231].

Par ailleurs l'impact de l'obésité sur les fonctions cognitives semble s'accumuler tout au long de la vie adulte. Sabia et al [233] ont examiné l'association entre l'IMC à 3 âges différents (à l'âge jeune adulte (25 ans); à l'âge moyen précoce (44 ans) et tardif (61 ans)) et les performances dans différents domaines de la cognition évalués à l'âge moyen tardif. Ils ont trouvé qu'être obèse au 2 premiers temps d'évaluation était associé avec des moins bons scores de mémoire et de fonction exécutive, et ce, même après ajustement sur l'âge et le niveau d'éducation.

- *Chez les sujets âgés*

Cependant, la relation entre obésité et performance cognitive semble moins claire pour les sujets âgés (> 65 ans).

Ainsi, par exemple, les auteurs de «The Framingham Heart Study» ont montré qu'un BMI élevé était associé à de moins bonnes performances cognitives (apprentissage, mémoire et fonctions exécutives) chez des individus âgés [228].

A l'opposé, dans une petite cohorte de patients âgés, Cattin et al. ont montré que les déficits cognitifs diminuaient de façon significative avec l'augmentation de l'IMC [234].

De plus, Kuo et al [235] ont aussi montré que les obèses âgés (obésité évaluée par l'IMC) ne montraient pas de supériorité en terme de performances mnésiques comparés aux individus normo-pondéraux, mais retrouvaient de meilleures performances en vitesse de traitement visuo-spatiale.

Enfin West et al. [236] ont eux aussi montré une relation inverse entre IMC et troubles cognitifs.

Les raisons pouvant expliquer ces résultats contradictoires sont peu claires.

Une des raisons évoquée est la grande disparité des tests évaluant les fonctions cognitives utilisés dans ces différentes études, rendant les résultats difficilement comparables. Il est par ailleurs bien connu que le vieillissement est associé à des changements de la composition corporelle tels qu'une augmentation de la masse grasse et une réduction de la masse musculaire (sarcopénie). Ces résultats contradictoires peuvent donc être reliés aux difficultés à évaluer l'obésité sur des cohortes de sujets âgés en se basant sur des mesures anthropométriques telles que l'IMC. En effet, en se basant sur la mesure du tour de taille comme marqueur d'obésité centrale, West et al. [236] retrouvaient une association entre obésité et augmentation du risque de diminution des performances cognitives sur une cohorte de sujets âgés non dément alors que l'utilisation de l'IMC sur cette même cohorte conduisait à une association inverse !

Par ailleurs les études ayant évalué l'influence du genre sur les performances cognitives montrent des résultats controversés. Par exemple, dans la Framingham Heart Study il a été retrouvé que l'élévation de l'IMC était associée à une réduction des performances cognitives chez les hommes d'âges moyens alors que cette association n'était pas retrouvée chez les femmes [228]. De façon similaire, Kanaya et al. [237] ont montré que l'augmentation de la masse grasse totale, de la masse grasse abdominale, de l'IMC et du périmètre abdominal était associée à une dégradation des fonctions cognitives chez des hommes âgés après 7 ans de suivi, tandis que chez les femmes une tendance inverse entre indices d'obésité et performances cognitives se dégageait.

Enfin, Cournot et al. [229] ne trouvaient pas de différence liée au genre chez des individus jeunes et d'âges moyens concernant leurs performances cognitives.

2.4.3.6. Risque de démence

Les risques de dysfonctions cognitives et en particulier de démence deviennent plus fréquents avec l'âge. La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquente, représentant entre 50 et 70% de toutes les formes de démences. Les troubles cognitifs vasculaires sont eux un large spectre de troubles cognitifs ayant pour origine différents types de maladies cardio-vasculaires (tels que les accidents vasculaires cérébraux) et englobant les démences vasculaires qui représentent la seconde forme la plus fréquente de démence.

De récentes revues systématiques et méta-analyses révèlent un lien complexe entre obésité et risque de démence [238, 239, 240].

Chez l'obèse d'âge moyen la majorité des études ont conclu qu'un IMC élevé ou un rapport tour de taille/tour de hanche élevé à un âge moyen était associé à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer ou une démence vasculaire plus tard dans la vie [241, 242, 243].

Toutefois une récente étude de cohorte longitudinale publiée en 2015 par Albanese et al. [244] dans laquelle ont été inclus 3864 patients n'a pas retrouvé d'association. L'objectif de cette étude était de rechercher une relation entre obésité ou surpoids à l'âge moyen et le risque de démence un quart de siècle plus tard. Au terme du suivi, aucune association significative n'était mise en évidence entre l'IMC et le risque relatif de démence, après ajustement sur diverses variables socio démographiques, comportementales et d'autres liées à l'état de santé tel que les comorbidités. Toutefois même si les résultats de cette étude ne plaident pas en faveur d'une association, les auteurs soulignent que l'obésité au sein de la cohorte n'étant que de 8%, le débat reste ouvert car il n'est pas exclu que les formes les plus morbides d'obésité soient plus délétères que le surpoids simple.

Enfin une étude qui vient d'être publiée sur une cohorte de 2 millions de personnes a trouvé une association inverse entre obésité et risque de démence. Dans cette étude rétrospective publiée en 2015 [245] une cohorte de 2 millions de personnes âgées en moyenne de 55 ans au Royaume Uni a été suivie sur une durée maximale de 20 ans. La survenue de démence a été notée. Par rapport aux personnes ayant un poids normal ceux qui étaient maigres ($IMC < 20 \text{ kg/m}^2$) avaient un risque de démence augmenté de 34%. Le risque de démence diminuait avec l'augmentation de l'IMC. Les obèses ($IMC > 40$) avaient 29% moins de risque de présenter une démence que les sujets de poids normal. Toutefois les auteurs soulignent que les connaissances actuelles ne permettent pas d'expliquer cette relation inverse.

Chez l'obèse jeune (20-40 ans) une association entre IMC et démence vasculaire à un âge avancé a été retrouvée [246]. Par contre on ne sait pas à l'heure actuelle si le fait d'être obèse durant l'enfance et l'adolescence pourrait favoriser le risque de démence ultérieurement.

Chez l'obèse âgé, les études explorant les liens entre obésité et démences apportent des résultats controversés. En effet, plusieurs études ont montré que la relation entre obésité et démence persistait même à un âge avancé [247], tandis que d'autres études ont montré l'existence d'un âge plateau au-delà duquel la relation n'existerait plus, voir dans certaines études s'inverserait [248,249]. Une des explications est que la perte de poids et la diminution de la prise alimentaire fasse partie intégrante du tableau clinique de la maladie d'Alzheimer, dans 30% des cas, avant même le diagnostic de la maladie.

De façon générale, les facteurs de risque de démence vasculaire sont les mêmes que les facteurs de risques d'accident vasculaire cérébral (c'est-à-dire diabète de type 2, hypertension et dyslipidémie) [250]. Des preuves récentes laissent penser que ces facteurs de risque vasculaires seraient aussi des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [250]. Etant donné que l'obésité est un dénominateur commun à bon nombre de ces facteurs de risque cardio-vasculaire, l'association entre obésité et risque de démence apparaît donc hautement probable.

Par ailleurs, comme souligné dans une récente méta-analyse, il semblerait que l'obésité puisse jouer un rôle indépendant dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer et dans certaines formes de démences vasculaires, et ce après ajustement sur différents facteurs de risque cardio-vasculaire [239].

En conclusion : Les recherches évaluant l'impact de l'obésité sur les fonctions cognitives ne font que débiter mais elles montrent que l'enjeu de l'obésité dépasse largement la problématique traditionnelle du diabète et des maladies cardio-vasculaires. Les résultats sont encore contradictoires et montrent la nécessité de plus amples recherches pour mieux comprendre le lien entre obésité, fonctions cognitives et risque de démence.

Si l'obésité semble aggraver le risque de déclin cognitif par le biais de ses comorbidités métaboliques, elle semble en être également un facteur de risque indépendant.

2.5 DEFICIT COGNITIF ET ANOMALIES DE LA STRUCTURE CEREBRALE DU PATIENT OBESE

En plus de l'impact sur les performances cognitives, il semble de plus en plus clair que l'obésité pourrait affecter la structure cérébrale.

En effet, la littérature récente laisse penser que l'obésité est associée à une atrophie cérébrale [251, 252, 253, 254].

Par exemple, plusieurs auteurs d'études ont montré qu'un IMC et/ou un périmètre abdominal élevé était associé à une réduction du volume cérébral total chez les patients âgés non déments (âgé d'environ 75 ans) [251, 253, 254].

De façon similaire sur une cohorte d'adultes plus jeunes (âgés en moyenne de 54 ans), une relation inverse entre IMC et volume cérébral total a été mise en évidence et cette relation persistait même après ajustement sur l'âge et sur un certain nombre de facteurs de risque cardio-vasculaires, tel que la pression artérielle systolique ou le niveau de cholestérol [255].

Cette atrophie concerne principalement certaines régions du cerveau en particulier les lobes temporaux (incluant l'hippocampe impliquée dans la mémoire émotionnelle) et frontaux qui apparaissent particulièrement vulnérables aux effets de l'obésité [256, 257, 258].

Ainsi, dans une étude longitudinale, menée sur une durée de 24 ans sur des femmes âgées, Gustafson et al, 2004 [259] ont montré qu'un IMC élevé était associé à une atrophie du lobe temporal, incluant une atrophie de l'hippocampe.

De même, Taki et al. en 2008 [258], ont eux menée une étude sur 1428 patients adultes montrant que l'augmentation de l'IMC chez l'homme (mais pas chez la femme) était associée à une réduction des volumes du cortex frontal, temporal et pariétal, ainsi que du cervelet et du mésencéphale.

De plus, certaines études ont aussi rapporté une relation inverse entre obésité (évalué par l'IMC ou par le rapport tour de taille/tour de hanche) et le volume de substance grise de ces différentes régions cérébrales chez des individus non déments de différents groupes d'âge.

Ainsi, par exemple, une réduction du volume de la substance grise au niveau du lobe frontal associé à une augmentation de la substance blanche orbitofrontale a été retrouvée chez de jeunes adultes obèses [257].

Walther et al. sur un échantillon plus petit, incluant 95 femmes obèses âgées de 52 à 92 ans ont montré une réduction de la substance grise au niveau des gyri orbito-frontaux gauche, frontal inférieur droit et précentral droit.

Raji et al. [253] dans une étude transversale menée en 2010 sur une population de sujets âgés sans altération cognitive, l'analyse morphométrique a permis de mettre en évidence un élargissement de la substance blanche et diminution de la matière grise au niveau des lobes frontaux, du gyrus cingulaire antérieur, de l'hippocampe et du thalamus chez les sujets obèses.

Cette diminution de matière grise et l'augmentation de la substance blanche pourrait être le témoin d'une perte de neurone et d'anomalies des axones et de la myéline respectivement. Or une corrélation entre élévation de l'IMC et réduction de la viabilité des neurones de la substance grise du lobe temporal chez des sujets d'âgés moyen , ainsi que des anomalies métaboliques des neurones et/ou de la myéline de la substance grise et blanche a aussi été rapportée [253].

Bien qu'il n'existe pas de preuves d'un lien direct, il est concevable que l'atrophie de ces différentes régions cérébrales contribue aux altérations cognitives des sujets obèses.

Notons que les résultats concernant une variabilité liée au genre sont controversés. Par exemple une étude a retrouvé une association entre IMC et perte de volume cérébral chez les hommes mais pas chez les femmes [258], tandis que deux autres études ont montré une association entre IMC et atrophie cérébrale chez les femmes [259,253].

Enfin Gazdinski et al. [260] ont eux retrouvé une relation presque identique entre BMI et marqueurs d'anomalies métaboliques de la myéline chez les hommes et les femmes. A contrario, une autre étude a elle retrouvé une association entre IMC et marqueurs de dégradation de la myéline mais uniquement chez les femmes [261].

D'autres études de plus grande puissance sont encore nécessaires pour déterminer l'impact du genre dans la relation entre obésité et performance cognitive/ structure cérébrale.

Enfin notons qu'une récente étude [262] a évalué l'association entre la présence de l'allèle à risque du gène FTO (fat mass and obesity associated) et le volume cérébral chez des sujets âgés en bonne santé. Les porteurs de l'allèle à risque du gène FTO présentait une réduction moyenne de 8% du volume du lobe frontal et de 12% du lobe occipital. De plus l'IMC avait un effet indépendant sur le volume cérébral, et cette corrélation entre l'IMC et le volume cérébral était la plus forte chez les porteurs de l'allèle à risque.

En conclusion : En plus de l'impact sur les performances cognitives, il semble de plus en plus clair que l'obésité pourrait affecter la structure cérébrale.

2.6 CONSEQUENCES SOCIALES DE L'OBESITE

Malgré la «banalisation» de l'obésité, la stigmatisation, les préjudices et la discrimination envers les personnes obèses persistent à tous les échelons de la société. Cette stigmatisation accroît la désocialisation et l'isolement des obèses. Elle repose sur un inconscient collectif qui présuppose que la personne en surpoids ou obèse est moins intelligente, manque de volonté, est incapable de se contrôler [263]. Elles sont jugées de plus coupables de goinfrerie et de paresse [264,265].

Les personnes ayant une obésité sont susceptibles de passer moins de temps à l'école, sont moins acceptées dans les écoles prestigieuses et occupent moins de postes enviés [266]. On retrouve ces discriminations en France, en particulier sur le marché du travail [267].

Par ailleurs les personnes ayant une obésité ont une qualité de vie médiocre [264, 265, 268], dont le niveau est comparable à celui des personnes cancéreuses ou gravement handicapées [264]. Selon les données de l'American Gastroenterological Association (AGA), l'obésité peut également être associée à un nombre plus élevé d'absence ou de handicaps. Cet effet a des conséquences économiques notables [268].

Une étude réalisée sur la population active canadienne, à partir de données d'enquêtes nationales, a montré qu'il existait une relation entre l'obésité et un niveau de stress élevé au travail, du fait de fortes tensions et contraintes au travail. Ces personnes ayant une obésité recevaient par ailleurs un moins bon soutien de la part de leurs collègues [269]. Le corps médical a tendance à utiliser les mêmes schémas de raisonnement en tenant les patients pour seuls responsables des échecs thérapeutiques [264]. La stigmatisation prend de nombreuses formes souvent cumulatives : des commentaires verbaux inappropriés, des jugements, des exclusions sociales [263]. Les stéréotypes et attitudes des professionnels de santé

vis-à-vis des obèses sont particulièrement importants. Ces attitudes font que la personne ayant une obésité sera moins à même de demander de l'assistance médicale pour sa prise en charge [266].

2.7 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE

L'obésité grève l'économie de la société pour diverses raisons : accroissement des frais médicaux associées au traitement des maladies qui en découlent (au premier rang desquelles le diabète et les maladies cardio-vasculaires) représentant les couts directs, perte de productivité imputable à l'absentéisme et aux décès prématurés représentant les couts indirects et occasions perdues, problèmes psychologiques et baisse de la qualité de vie représentant les coûts intangibles.

Des études réalisées en Europe ont montré que les coûts de soins de santé directement associés à l'obésité représentent en général 2 à 4% des dépenses de santé nationales [270].

En France, une étude de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé a estimé ce coût entre 1,5 et 4,6 % des dépenses de santé en 2002 [271] (2). Dans l'enquête française de Levy et al [272] qui a été réalisée sur les données des dépenses de santé pour l'année 1992, les auteurs considèrent que le coût directement attribuable à l'obésité était de 11,89 milliards de francs (soit 1,83 milliard d'euros) si l'on retenait un seuil d'IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² et de 5,8 milliards de francs (soit 0,88 milliards d'euros) pour un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m².

Aux Etats-Unis, les dépenses de santé liées à l'obésité étaient de 147 milliards de dollars en 2009, soit 9,1 % des dépenses de santé, alors qu'elles représentaient 6,5 % des dépenses en 1998.

D'après les estimations réalisées aux Etats-Unis, les coûts de santé annuels sont 36% supérieurs chez les sujets avec un IMC>30kg/m² par rapport aux sujets avec un IMC de 20-24,9 kg/m².

Enfin une étude a montré que les dépenses de santé pour les patients adultes obèses morbides étaient 81% plus élevées que pour des adultes normo pondéraux [273].

En conclusion au chapitre : L'obésité est une maladie chronique et évolutive, d'étiologie complexe. Certaines complications de l'obésité engagent directement le pronostic vital, d'autres sont source de handicap majeur. C'est donc un facteur de risque somatique et psychique qui compromet le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie des patients et qui génère par ailleurs des couts économiques importants.

DEUXIEME PARTIE :

RELATION ENTRE L'OBESITE ET LE TROUBLE BIPOLAIRE

Chapitre 3

Prévalence et facteurs prédisposant à l'obésité chez le patient bipolaire

3.1 PREVALENCE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

3.2 FACTEURS PREDISPOSANTS A L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

3.2.1 Les traitements psychotropes

3.2.1.1 Les antipsychotiques

3.2.1.1.1 *Olanzapine*

3.2.1.1.2 *Clozapine*

3.2.1.1.3 *Risperidone*

3.2.1.2 Les thymorégulateurs

3.2.1.2.1 *Lithium*

3.2.1.2.2 *Autres*

3.2.1.3 Les antidépresseurs

3.2.1.4 Prise de poids et observance

3.2.2 Autres facteurs prédisposants

3.2.2.1 TCA

3.2.2.1.1 *Le binge eating disorder (BED)*

3.2.2.1.2 *Autres TCA*

3.2.2.2 Comportements alimentaires malsains et sédentarité

3.2.2.3 Autres facteurs

3.2.2.3.1 *L'anxiété*

3.2.2.3.2 *Les traumatismes de l'enfance,*

3.2.2.3.3 *Les Troubles du sommeil*

3.2.2.3.4 *Prédisposition génétique*

Chapitre 3
PREVALENCE ET FACTEURS PREDISPOSANTS A L'OBESITE
CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE

3.1 PREVALENCE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

Les études tendent à montrer une relation bidirectionnelle entre obésité et troubles de l'humeur. En effet comme nous l'avons vu précédemment l'obésité est associée à un risque augmenté de trouble de l'humeur et notamment de trouble bipolaire et à l'inverse d'autres études épidémiologiques transversales et longitudinales mettent en évidence une augmentation significative du risque d'obésité chez les patients atteints d'un trouble de l'humeur.

Daumit et al. [275] ont montré, dans une étude américaine de large envergure menée en 2003, que 29% des hommes et 60% des femmes présentant une maladie mentale sévère et chronique étaient obèses contre 17,7% d'hommes et 28,5% de femmes dans la population générale.

Dickerson et al. [276], dans une autre étude américaine menée en 2006 trouvent que 50% des femmes et 41% des hommes d'un échantillon de patient atteints d'une affection psychiatrique étaient obèses contre 27% des femmes et 20% des hommes dans la population contrôle indemne de toute maladie mentale.

Cette association semble particulièrement robuste dans le trouble bipolaire comme indiqué par les nombreuses études épidémiologiques observationnelles menées sur ce sujet.

Goldstein et al. [277] dans une étude menée en 2011 sur un large échantillon représentatif de la population américaine, ont retrouvé un risque presque doublé, après ajustement à l'âge, à l'ethnie, et au sexe, d'obésité chez les patients adultes bipolaires comparés au reste de la population.

Sicras et al. [278] dans une autre étude épidémiologique de large envergure publiée en 2008 menée sur 86 028 sujets américains âgés de plus de 16 ans dans le cadre de la Health Management Organization Database a retrouvé une prévalence d'obésité de 41,4% dans la population bipolaire comparée à 27,1% dans la population contrôle indemne de ce trouble ($p=0,002$).

McIntyre et al [279], dans l'analyse de données issues de la Canadian Community Survey regroupant un vaste échantillon de population ($n=36\ 984$) a montré que les individus présentant un antécédent vie entière de trouble bipolaire ou d'épisode dépressif majeur était plus souvent obèse (19%) comparé à ceux indemne de trouble de l'humeur (15%, $p<0,05$). Après ajustement sur l'âge, la prévalence d'obésité et de

surpoids chez les patients bipolaires restait significativement plus élevée comparé à la population générale dans cette même cohorte.

Goldstein et al. dans l'étude NESARC (National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions) menée sur 43 093 personnes interrogées ont trouvé que les adultes présentant un antécédent vie entière de trouble bipolaire avaient une prévalence significativement plus élevée d'obésité comparé aux sujets contrôles et ce après ajustement à l'âge, à l'ethnie et au sexe (OR, 1,65, 95% CI, 1,45-1,89 ; $p < 0,001$). La relation entre trouble bipolaire et obésité persistait après ajustement sur la prise de traitements psychotropes [280].

Des études observationnelles menées en population clinique viennent confirmer ce lien entre trouble bipolaire et obésité.

Elmslie et al. [281] comparant 89 patients bipolaires euthymiques et 445 patients indemnes de ce trouble ont montré que 44% des patients bipolaires souffraient d'obésité contre 25% des contrôles.

McElroy et al. (2002) [282] ont étudié un échantillon de 644 patients bipolaires et ont montré que 57% des sujets étaient en surpoids ou obèses, 21% présentaient une obésité de grade de grade 2 et 5% étaient obèses morbides (obésité de grade 3).

Fagioni et al. ont mené 2 études en 2002 [283] puis 2003 [284] sur 50 puis 175 patients atteints de troubles bipolaires, retrouvant un taux d'obésité de 32% dans la première étude et de 35% dans la seconde étude, taux nettement supérieur à la prévalence de la population générale américaine de l'époque évaluée alors autour de 20%.

Par ailleurs notons que les patients bipolaires obèses partagent les mêmes caractéristiques sociodémographiques que les patients obèses de population générale.

Ainsi un bas niveau social ou encore un faible niveau d'éducation sont retrouvés associés à l'obésité dans la population atteinte de trouble bipolaire tout comme en population générale [285].

La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge et la durée de maladie [286], ce qui a été mis en évidence dans une étude longitudinale menée sur 19 ans ; l'obésité apparaît significativement plus tôt chez les patients atteints de troubles bipolaires comparés aux patients contrôles.

Au niveau du sexe ratio de l'obésité chez le patient atteint d'un trouble bipolaire, il semblerait qu'il penche du côté des femmes, comme en population générale, bien que cette caractéristique démographique ne soit pas retrouvée dans la totalité des études. Dans une étude publiée en 2007 par Baskaran et al. sur une cohorte de 100

patients, 53,8% des patients étaient obèses dont 41,8% d'hommes et 65,3% de femmes [287]. Dans une autre étude rétrospective suédoise menée par Osby et al. [288] portant sur 6578 hommes bipolaires et 8808 femmes, la prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes (61,8%) que chez les hommes (51,6%).

A contrario dans une étude longitudinale [286], on retrouve une prévalence d'obésité similaire dans la population féminine et masculine atteinte de maladie mentale, cette prévalence restant néanmoins supérieure à celle observée dans les deux sexes en population générale

Il est toutefois difficile d'établir une relation de causalité dans ces études observationnelles entre maladie bipolaire et obésité, cependant il semble que le trouble bipolaire soit un facteur de risque d'obésité. En effet, des études épidémiologiques longitudinales ont montré que les individus ayant un antécédent d'épisode dépressif majeur ou d'épisode maniaque avaient un risque majoré de devenir obèse comparé à la population générale [289] (19% comparé à 15%, respectivement; $p < 0.001$).

Des études longitudinales ont aussi retrouvé qu'un antécédent de dépression durant l'adolescence était un facteur prédictif statistiquement significatif d'un IMC élevé à l'âge adulte [290].

En conclusion : La prévalence de l'obésité parmi la population bipolaire est environ deux fois plus élevée que dans la population générale. Cette relation semble par ailleurs bidirectionnelle.

3.2 FACTEURS PREDISPOSANT A L'OBESITE CHEZ LE PATIENT ATTEINT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE

En dehors de la maladie bipolaire en elle-même qui semble un facteur de risque indépendant d'obésité, les facteurs prédisposant à l'obésité chez le patient bipolaire sont les mêmes que ceux de la population générale, cependant certains de ces facteurs sont soit plus spécifiques soit sur-représentés parmi les patients atteints d'un trouble bipolaire.

Parmi ces facteurs, nous pouvons citer de façon non exhaustive :

- Les médicaments psychotropes utilisés dans le traitement de la maladie
- Les comportements alimentaires malsains et la sédentarité
- Les traumatismes de l'enfance
- Les TCA
- Les troubles du sommeil

3.2.1 Les traitements psychotropes

Même si avant toute prise de traitement psychotrope il semble déjà exister un risque intrinsèque de surpoids, d'obésité et d'obésité viscérale chez le patient bipolaire, il

n'en reste pas moins qu'une prise de poids est très fréquemment observée chez les patients sous psychotropes et sous antipsychotiques en particulier (dans 15 à 72% des cas) [291]. De nombreux médicaments utilisés dans le traitement du trouble bipolaire peuvent induire une prise de poids, notamment le lithium, les anticonvulsivants, les antidépresseurs et les antipsychotiques typiques et atypiques.

Une association étroite entre le surpoids, l'obésité et la prescription de psychotropes et d'antipsychotiques en particulier a été mise en évidence dans de nombreuses études chez le patient atteint de trouble bipolaire.

L'étude d'Elmslie et al. [281] précédemment citée retrouve une prévalence d'obésité élevée chez les patients bipolaires associée à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques.

De la même façon dans les deux études menées par Fagiolini et al. [283, 284], l'obésité était associée au nombre d'épisodes passés ainsi qu'à la durée d'utilisation des antipsychotiques confirmant l'impact des traitements pharmacologiques sur la prise de poids chez les patients bipolaires.

De plus Susce et al. en 2005 [292] ont mené une étude sur 560 patients présentant une maladie mentale sévère et ont montré que les patients présentant un trouble bipolaire avaient un risque relatif d'obésité de 2,6. Là encore une longue durée de maladie ainsi que l'utilisation prolongée d'agents antipsychotiques étaient les facteurs les plus significativement associés au surpoids et à l'obésité.

Impact des différentes classes de psychotropes sur la prise de poids chez les bipolaires

3.2.1.1 Les antipsychotiques

Parmi les antipsychotiques de nouvelles générations ce sont la clozapine et l'olanzapine qui sont les plus obésogènes. Un niveau de risque intermédiaire est observé avec la quétiapine et la rispéridone, tandis que des molécules comme l'amisulpride, l'aripiprazole exercent un effet faible [293,294]. Des facteurs prédictifs de la prise de poids induits par les antipsychotiques ont été identifiés : une histoire familiale d'obésité, le jeune âge, un IMC pré-morbide bas, des fluctuations pondérales importantes rencontrées durant l'adolescence et la période adulte pré-morbide ainsi qu'une origine non-caucasienne, une durée prolongée de traitement et certaines associations médicamenteuses [295].

Par ailleurs notons la très grande variabilité interindividuelle dans le gain de poids observé, ce qui suggère que des facteurs personnels, familiaux ou génétiques pourraient également intervenir [296].

Les facteurs génétiques seraient particulièrement impliqués comme le montrent des études menées sur des jumeaux monozygotes [297]. Au moins 17 études ont en

effet retrouvé une association entre le polymorphisme 759 T/C sur le promoteur du gène 5HT2C et la prise de poids sous neuroleptiques (particulièrement avec la chlorpromazine et la rispéridone), avec une hyper-représentation de l'allèle C chez les patients ayant tendance à prendre le plus de poids [298].

D'autres polymorphismes du gène 5HT2C ont été identifiés comme associés à une forte prise de poids comme le 995G/A, le 1165A/G. Citons aussi le polymorphisme 2548 A/G sur le gène de la leptine qui semble lui aussi associé à une prise de poids plus importante à long terme mais pas à court terme [299].

Mécanismes des effets obésogènes des antipsychotiques:

Les mécanismes sont extrêmement complexes et sont encore très loin d'être bien compris.

- Il existe cependant des arguments solides pour penser que la voie de signalisation histaminergique est impliquée à la fois dans le contrôle de l'équilibre énergétique mais aussi dans les effets adverses métaboliques des antipsychotiques. L'histamine est capable de réduire la prise alimentaire, un effet qui peut être bloqué par les antipsychotiques (antagonistes sélectifs de sous type H1).
- Les récepteurs de la sérotonine 5 HT2A et 5 HT2C jouent aussi un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire et de l'équilibre pondéral. La plupart des antipsychotiques atypiques, en particulier la clozapine et l'olanzapine sont de puissants antagonistes du récepteur 5 HT2C, suggérant l'implication de ce récepteurs dans la prise de poids induite par ces molécules.
- Il a également été évoqué que le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 pourrait être impliqué, compte tenu de l'implication importante du récepteur D2 dans la prise alimentaire [300,301].
- Enfin, il a été évoqué que d'autres acteurs du contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique pourraient être impliqués dans la prise de poids sous antipsychotique. On peut mentionner dans ce cadre la leptine, les récepteurs de la mélanocortine de type 4, le BDNF (brain derived neurotrophic factor), le neuropeptide Y, la ghreline ou le système endocannabinoïde [300,301].

Détaillons brièvement l'impact sur le poids des principaux agents antipsychotiques utilisés chez les patients bipolaires.

3.2.1.1.1 Olanzapine

Une prise de poids est associée avec la prise d'olanzapine, qui a montré son efficacité dans le traitement des épisodes maniaques, des épisodes dépressifs du trouble bipolaire (en particulier associé à la fluoxétine) et dans la prévention des rechutes dans le trouble bipolaire.

Une étude menée en 2002 par Tohen et al. [302] comparant l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine versus placebo sur une durée de quatre semaines a montré que les patients sous olanzapine avaient un gain de poids significativement plus élevé que ceux traités par placebo (2,1 kg +/- 2,8 kg vs 0,45 kg +/- 2,3 kg respectivement).

Dans une autre étude menée également par Tohen et al. en 2002 [303] comparant l'olanzapine et l'acide valproïque pour le traitement d'un épisode maniaque sur une durée de 3 semaines, a montré une prise moyenne de 2,5 kg avec l'olanzapine comparé à 0,9 kg gagné avec l'acide valproïque.

Ces résultats sont confirmés par une autre étude randomisée en double aveugle de 12 semaines menée par Revicki et al.[304] où la prise de poids était plus fréquente avec l'olanzapine qu'avec l'acide valproïque. (25% vs 10%).

Enfin Himmerich et al. [305] ont montré que les patients bipolaires traités par olanzapine qui prenaient 2 à 3 kgs dans les trois premières semaines de traitement étaient les plus à risque d'une prise de poids importante après 30 semaines de traitement.

3.2.1.1.2 Clozapine

Des études rétrospectives ont montré une augmentation du poids comprises entre 9% et 11% du poids corporel avant traitement chez des patients traités pendant au moins 6 mois par clozapine comme l'ont mentionnée Ackerman et al. [306].

Une autre étude de Umbrich et al. [307] menée chez des patients traités par 600 mg par jour de clozapine pendant plus de 90 jours a montré qu'environ la moitié des patients gagnaient 20% ou plus de leur poids initial.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude randomisée, en double aveugle, par Bustillo et al. [308] comparant la clozapine et l'haloperidol. Les patients traités par clozapine gagnaient en moyenne 7% de leur poids initial pendant que les patients traités par Haloperidol ne gagnaient que 1% en moyenne sur une durée de 10 semaines. Parmi les patients qui avaient poursuivi le traitement par clozapine sur une durée de un an, 58% avaient gagné plus de 10% de leur poids avant traitement et 21% avaient gagné plus de 20% de leur poids d'origine.

Dans une récente méta-analyse incluant 78 études évaluant la prise de poids sous antipsychotiques atypiques, menée par Allsion et al. [310], la prise de poids la plus

importante était retrouvée avec la clozapine et l'olanzapine avec une prise de poids moyenne comprise entre 4 et 4,5 kg après 10 semaines de traitement.

Par ailleurs Gothelf et al. [309] ont étudié les mécanismes de prise de poids et de la balance énergétique chez les patients (adolescents) traités par Olanzapine et ont montré que l'augmentation de BMI était liée à l'augmentation du nombre de calories ingérées sans modification significative du métabolisme de base.

3.2.1.1.3 Risperidone

La rispéridone est à l'origine d'une prise de poids plus faible que l'olanzapine et la clozapine.

En effet dans une étude menée par Allison et al. en 1999 [310], les auteurs ont montré une augmentation moyenne du poids de 4,45 kg pour la clozapine, de 4,15 kg pour l'olanzapine et 2,95 kg pour la rispéridone, après 10 semaines de traitement à posologie standard.

Une étude randomisée et contrôlée menée par Sachs et al. [311] sur 3 semaines a évalué l'impact sur le poids de l'association de la rispéridone à un thymorégulateur (lithium ou divalporoate de sodium) lors d'un épisode maniaque et a montré un gain pondéral significatif (2,5kg). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude randomisée en double aveugle, comparant l'halopéridol et la rispéridone lors d'un épisode maniaque avec une prise de poids significativement plus importante avec la rispéridone qu'avec l'halopéridol (augmentation moyenne à 12 semaines de 1,4 +/- 4,6 kg dans le groupe rispéridone contre 0,8 +/- 3,5 kg dans le groupe halopéridol) [312].

3.2.1.1.4 Autres neuroleptiques

La quétiapine, de plus en plus utilisée lors des épisodes maniaques, des dépressions bipolaires et de la prévention des rechutes semble aussi associée à une prise de poids [313]. Une étude a retrouvé une augmentation de 7% du poids avant traitement chez 25% des patients traités par cette molécule pour schizophrénie. Dans une étude double-aveugle d'une durée de 12 semaines comparant le lithium, la quétiapine et un placebo lors d'un épisode maniaque, la prise de poids était significativement plus élevée dans le groupe quétiapine que dans groupe contrôle (3,3 kg vs 0,3 kg) [314].

L'amisulpride et l'aripiprazole exercent par contre des effets faibles voir neutres sur le poids.

3.2.1.2 Les thymorégulateurs

3.2.1.2.1 Lithium

La prise de poids sous lithium apparaît d'autant plus importante qu'il existe une surcharge pondérale préalable à l'instauration du traitement et est de l'ordre de 10 kg

en 10 ans chez les 2/3 des patients ; la prise de poids peut même atteindre parfois plus de 20 kgs; l'obésité peut concerner 20 à 25% des malades après plusieurs années de lithothérapie. Une étude prospective menée sur une durée de 7 ans a montré une augmentation de la prise de poids durant les deux premières années suivi d'une stabilisation pondérale. Toutefois Mc Knight et al. ont pu observer que cette prise de poids restait inférieure à celle observée avec l'olanzapine. Elle est aussi dose dépendante avec une diminution possible lorsque la lithémie est inférieure à 0,8 mmol/l (dose infra-thérapeutique) [315].

Plusieurs facteurs semblent pouvoir expliquer la prise de poids sous lithium : l'effet du lithium sur les récepteurs histaminergiques et serotoninergiques, les propriétés insuline-like du lithium qui augmentent la pénétration intracellulaire du glucose, l'augmentation de la soif pouvant entraîner une consommation de boissons sucrées, et enfin la possible induction par le lithium d'une hypothyroïdie [316].

3.2.1.2.2 Autres

Selon les études, la prévalence de prise de poids sous divalproate de sodium serait comprise entre 3 et 20% des patients traités pour maladie bipolaire [317].

Il existe peu d'études contrôlées de longue durée sur la Carbamazépine, toutefois le risque de prise de poids chez les patients bipolaires semble faible, même si une prise de poids est retrouvée dans plusieurs études menées sur des patients épileptiques [318].

Sous Gabapentine, Wang et al. ont rapporté une prise de poids, de 0,9 à 3 kg mais non significative après 12 semaines de traitement chez des patients atteints d'un trouble bipolaire [319].

La Lamotrigine semble particulièrement bien tolérée, en particulier au niveau pondéral. Une étude récente a montré que la Lamotrigine n'était pas associée à une prise de poids significative [320].

Enfin une perte de poids a été observée sous Topiramate [321].

3.2.1.3 Les antidépresseurs

Bien que les antidépresseurs constituent le traitement de choix de la dépression unipolaire, leur utilisation dans le trouble bipolaire reste controversée.

Pour Zimmerman et al. [322], la prise de poids sous antidépresseurs tricycliques est corrélée avec la posologie et la durée du traitement, avec, à l'arrêt du traitement, une réduction du poids mais avec une stabilisation à un poids supérieur au poids initial pré-thérapeutique. L'amitriptyline représenterait l'antidépresseur tricyclique le plus à risque d'induire une prise de poids en raison de son fort pouvoir antihistaminique [323].

Sous inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, une perte de poids peut se produire dans les premières semaines de traitement et se poursuivre par un gain de poids, mais généralement dans une faible mesure. Les ISRS sont généralement associés à une réduction de l'appétit et une augmentation du métabolisme de base en particulier lors de l'induction du traitement sauf avec la paroxétine qui semble associée à une prise de poids durant la phase de début du traitement [324].

Les antidépresseurs n'interagissent pas avec le métabolisme du glucose.

3.2.1.4 Prise de poids et observance

La prise de poids est particulièrement importante à considérer car elle constitue l'une des causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement, surtout à long terme selon l'étude de Sachs [315]. En effet, les patients considèrent la prise de poids comme l'effet secondaire le plus invalidant de leur traitement pouvant conduire à une mauvaise observance médicamenteuse ou à un arrêt prématuré, les plaçant à haut risque de rechute et de ré-hospitalisation [325].

Une mauvaise observance a pu être observée chez plus de 50% des patients qui prenaient du lithium, souvent à cause de la prise de poids induite par le traitement [325].

De la même façon, dans une étude menée sur des patients schizophrènes et bipolaires, l'augmentation de l'IMC et la détresse subjective qui en résulte étaient prédictifs de mauvaise compliance au traitement et ce après ajustements aux facteurs confondants [326].

3.2.2 Autres facteurs prédisposant

Toutefois, bien que les traitements psychotropes soient les plus grands pourvoyeurs d'obésité chez le patient bipolaire, il semble qu'une tendance intrinsèque à l'obésité et au surpoids existe chez des patients bipolaires naïfs de tout traitement psychotrope [327]. Kretschmer, en 1936, rapportait déjà la co-occurrence entre l'obésité et le trouble bipolaire, et ce, bien avant l'avènement des traitements psychotropes.

Une étude italienne publiée en 2008 par G. Maina [327] et al. a comparé la prévalence du surpoids et de l'obésité chez un groupe de 76 patients présentant un trouble bipolaire naïf de tout traitement comparé à un groupe de 65 patients témoins atteints de trouble obsessionnel compulsif. Les deux groupes étaient similaires concernant le sex-ratio, l'éducation, le statut occupationnel et le statut marital. La prévalence d'obésité chez les patients bipolaires naïfs de traitement n'était pas élevée (1,4%) dans cette étude comparée aux résultats d'autres études épidémiologiques. Néanmoins la prévalence de l'obésité et du surpoids était de 40,8% dans le groupe des patients bipolaires, constituant un résultat remarquable dans la mesure où la prévalence d'obésité/surpoids dans la population italienne

présentant les mêmes caractéristiques sociodémographique était nettement inférieure (la prévalence d'obésité/surpoids est de 13,3% dans la population générale selon le bureau italien de recensement [328]). A l'inverse la prévalence du surpoids/obésité dans le groupe témoins atteints de TOC (troubles obsessionnels compulsifs) apparaissait comparable à la population générale (10,8%) et donc significativement plus faible que la prévalence retrouvée chez les patients bipolaires. Cette étude tend à montrer que la tendance défavorable au surpoids et à l'obésité chez les patients bipolaires ne peut pas être attribuée uniquement aux traitements psychotropes.

Ainsi d'autres facteurs peuvent aussi influencer le statut pondéral des patients bipolaires.

3.2.2.1 TCA

3.2.2.1.1 Le binge eating disorder (BED)

La majorité des études évaluant le rôle des troubles du comportement alimentaire comme facteur étiologique d'obésité chez le patient bipolaire ont été menée sur le BED.

Comme nous l'avons vu précédemment le BED est associé à l'obésité en population générale et par ailleurs la prévalence du BED dans la population atteinte d'un trouble bipolaire est supérieure à celle retrouvée en population générale.

Les études tendent à montrer que le BED semble aussi associé à l'obésité dans la population atteinte d'un TB.

McElroy et al. (2002) [329] ont montré que 13,5% des patients obèses bipolaires et 50% des patients bipolaires présentant une obésité morbide présentait un antécédent vie entière de BED, comparé aux 4,9% dans le groupe de patients bipolaires nomo-pondéraux.

Plusieurs études ont confirmé le lien entre obésité et BED chez le patient bipolaire. Citons une étude de Mc Elroy menée en 2010 [330]. Sur 875 patients présentant un trouble bipolaire de type I ou II l'auteur a montré que la présence d'un BED était associée de façon statistiquement significative à un IMC élevé et une obésité parfois morbide. Réciproquement, une étude menée par la même équipe en 2002 sur une cohorte de 644 patients bipolaires a montré que le surpoids, l'obésité et l'obésité morbide étaient associées de façon statistiquement significative avec la présence d'un BED. Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études antérieures comme celle de Castrogiovanni [331] qui a montré que la présence d'un BED est un facteur prédictif d'IMC élevé et de périmètre abdominal élevé (en particulier chez la femme) chez les patients bipolaires.

3.2.2.1.2 Autres TCA

Dans l'étude de McElroy précédemment citée [330], la boulimie chez les patients bipolaires était elle associée au surpoids (mais pas à l'obésité).

Enfin une étude récente menée en 2015 par Bernestein et al. [332] a montré sur une cohorte de 37 femmes bipolaires de type I et II que la sensation de faim et la désinhibition alimentaire était corrélée à l'IMC.

3.2.2.2 Comportements alimentaires malsains et sédentarité

Des comportements alimentaires malsains (tel que la consommation excessive de carbohydrates, une faible variété alimentaire ou encore une faible consommation de fruits et légumes) ainsi qu'une sédentarité importante sont associés à l'obésité aussi bien chez les bipolaires que dans la population générale, les patients bipolaires étant plus sédentaires que la population générale [333].

En effet une étude transversale menée par Elmslie et al. [334] en 2001, sur 99 patients atteints de trouble bipolaire appariés à 445 sujets contrôles (âge et sexe), a montré une consommation calorique quotidienne significativement plus importante chez les patients bipolaires comparé aux patients contrôles, avec en particulier une consommation plus importante de sucrose et carbohydrate. La quantité totale de boisson et de boissons sucrées en particulier était aussi significativement plus importante chez les patients bipolaires comparés aux contrôles. Par ailleurs les patients bipolaires rapportaient des épisodes d'activité significativement moins nombreux et de plus faible intensité que les témoins.

Certains comportements malsains tel qu'une consommation excessive de carbohydrate, une faible diversification alimentaire avec peu de fruits et de légumes, une alimentation «réconfort» semblent être associés de façon inhérente à la maladie bipolaire et seraient encore majorés durant les épisodes thymiques comme l'ont montré Fenn et al. dans leur étude [333].

3.2.2.3 Autres facteurs

Ces facteurs sont similaires à ceux retrouvés dans la population générale mais leur impact est parfois plus marqué chez les bipolaires.

3.2.2.3.1 L'anxiété

L'anxiété serait aussi un facteur de risque d'obésité dans la population générale comme nous l'avons déjà évoqué.

Goldstein et al. (2011) [335] ont montré sur la cohorte NESARC, une association entre anxiété et obésité plus élevée dans la population atteinte de trouble bipolaire que dans la population générale.

3.2.2.3.2 *Des traumatismes de l'enfance*

Des abus sexuels et physiques dans l'enfance ont été identifiés comme facteurs de risque d'obésité à la fois chez les patients atteints d'un trouble bipolaire et dans la population générale [334].

Dans une étude prospective longitudinale incluant 9 310 sujets de la population générale, on trouve un risque d'obésité augmenté de 20 à 50% chez les individus ayant un antécédent de traumatisme de l'enfance (abus ou négligence), l'association étant particulièrement vraie chez les sujets ayant subi des violences physiques [336].

Dans une étude récente menée par McIntyre et al. [279] sur une cohorte de patients atteints de trouble de l'humeur il a été trouvé une augmentation de l'obésité dans le groupe ayant eu des traumatismes de l'enfance en particulier de nature sexuelle (45.28% vs. 32.88%; $p = 0.01$).

Les traumatismes de l'enfance apparaissent donc à la fois comme des facteurs contributifs à l'obésité et aux troubles de l'humeur, et sont associés à la fois avec une sévérité du trouble de l'humeur à l'âge adulte et des IMC élevés. Il apparaît donc hautement possible que les traumatismes de l'enfance augmentent la susceptibilité à l'obésité chez les patients atteints d'un trouble bipolaire [337].

3.2.2.3.3 *Troubles du sommeil*

Les troubles du sommeil fréquemment rencontrés chez les patients atteints de troubles bipolaires pourraient aussi venir majorer leur risque d'obésité [343].

En temps normal, la prise alimentaire est régulée en partie par deux hormones, la leptine et la ghréline. La leptine, synthétisée par les adipocytes est à l'origine du signal périphérique de satiété, tandis que la ghréline, synthétisée par l'intestin augmente l'appétit [338]. Lorsque des individus sont soumis à une privation partielle de 4 h de sommeil plusieurs jours de suite, la leptine, censée réguler la satiété, est diminuée de 19 à 33% [339, 340] par contre la ghréline augmente de près de 28% ce qui augmente l'appétit, notamment vis-à-vis des aliments riche en calories et en sucre rapides [340]. Cette privation de sommeil doit toutefois être chronique pour exercer son effet sur ces hormones régulatrices de l'appétit [341].

Des études prospectives ont montré qu'un sommeil de qualité médiocre (moins de 6 heures par nuit par exemple) est corrélé à une majoration de l'IMC [342]. Il existe chez les patients bipolaires des perturbations du rythme circadien et du sommeil non seulement durant les périodes thymiques mais aussi durant des périodes d'euthymie. En effet en comparant le sommeil des patients bipolaires euthymiques avec celui des patients insomniaques et de témoins sains, on retrouve des critères d'insomnie primaire chez 55% des bipolaires. Ainsi les troubles du sommeil, dont la prévalence est élevée dans la population bipolaire, pourraient, là encore, représenter un facteur de risque d'obésité [343].

Le syndrome d'apnée du sommeil dont la prévalence augmente chez les sujets obèses peut aussi influencer négativement l'évolution du trouble bipolaire, puisqu'il a été mis en évidence qu'il pouvait interrompre le sommeil perturbant le rythme circadien et ainsi causer ou du moins aggraver les troubles de l'humeur [344, 345].

3.2.2.3.4 Prédisposition génétique

Une prédisposition génétique à l'obésité est aussi retrouvée chez le patient bipolaire. Les troubles de l'humeur et l'obésité sont des maladies hautement héréditaires. En effet alors que l'héritabilité du trouble bipolaire est estimée entre 50 et 70% [346], l'obésité est caractérisée par une forte influence familiale avec des taux d'héritabilité allant de 50 à 90% [347, 348]. Les troubles de l'humeur et l'obésité sont transmis selon un mode polygénique avec l'interaction de nombreux gènes qui contribuent au développement de la maladie [349, 350]. Par ailleurs les études ont montré un chevauchement entre les facteurs de risque génétiques conférant une vulnérabilité à ces deux maladies [351, 352]. Par exemple, il a été mis en évidence que les variations du gène FTO était un facteur de risque d'obésité, tandis que l'étude de Rivera et al. [353] a montré que cette association était plus spécifiquement retrouvée parmi la population d'obèses déprimés. Ceci suggère que le gène FTO pourrait être impliqué dans le mécanisme sous-jacent à l'association entre trouble de l'humeur et l'obésité.

Réciproquement, une variante du gène TCF7L2, qui encode pour un facteur de transcription impliquée dans le voie de signalisation Wnt, semble être un facteur protecteur dans le trouble bipolaire, mais son effet s'atténue avec l'augmentation de l'IMC comme l'ont montré Winham and Biernacka dans leur étude [354].

En conclusion au chapitre : En dehors de la maladie bipolaire en elle-même qui semble un facteur de risque indépendant d'obésité (dont la prévalence est presque doublée par rapport à la population générale), les facteurs prédisposant à l'obésité chez le patient bipolaire sont les mêmes que ceux de la population générale, cependant certains de ces facteurs sont soit plus spécifiques soit sur-représentés parmi les patients atteints d'un trouble bipolaire. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer de façon non exhaustive les médicaments psychotropes utilisés dans le traitement de la maladie, les comportements alimentaires malsains et la sédentarité, les traumatismes de l'enfance, Les TCA, Les troubles du sommeil.

DEUXIEME PARTIE

Chapitre 4

Le trouble bipolaire avec obésité, Une maladie plus grave ?

I. L'OBESITE CHEZ LE BIPOLAIRE AGGRAVE LES RISQUES CARDIO-VASCULAIRES ET AUTRES MORBIDITES SOMATIQUES

II. L'OBESITE AGGRAVE LES SYMPTOMES PSYCHIATRIQUES DU PATIENT BIPOLAIRE

A. Une maladie plus sévère, plus longue avec plus de récurrences dépressives

B. Une augmentation de la suicidalité

C. Une augmentation des troubles anxieux comorbides

D. Une moins bonne réponse au traitement

E. Mais un risque plus faible d'addiction

F. De moins bonnes performances cognitives

G. Des anomalies singulières de la structure cérébrale

III. L'OBESITE DEGRADE LA QUALITE DE VIE DU PATIENT BIPOLAIRE

IV. RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE

4.1 L'OBESITE CHEZ LE BIPOLAIRE AGGRAVE LES RISQUES CARDIOVASCULAIRES ET LES AUTRES MORBIDITES SOMATIQUES

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'obésité est un facteur de risque majeur de maladies métaboliques telles que le diabète, l'HTA ou les dyslipidémies avec pour conséquence un taux élevé de mortalité cardiovasculaire. De ce fait, les obèses (IMC>30 kg/m²) vivent moins longtemps que les personnes de poids normal avec une perte moyenne de 5 à 7 ans de vie dans l'obésité sévère et jusqu'à 16 ans dans l'obésité morbide [170].

La maladie bipolaire est elle aussi associée à un risque de mortalité accru, avec, en première ligne, les maladies cardiovasculaires. Ce risque est de 1,5 à 2,5 fois celui de la population générale [5,47].

Même si le degré de contribution de l'obésité à cette mortalité n'est pas établi, on lui accorde une grande part de responsabilité en raison de la prévalence élevée d'obésité dans la population bipolaire (deux fois plus importante que dans la population générale rappelons-le) [280].

Pourtant, ce sur-risque de mortalité est connu depuis plus de 70 ans c'est-à-dire bien avant l'avènement des antipsychotiques atypiques, des antidépresseurs tricycliques ou encore du lithium (qui sont comme nous l'avons vu des facteurs de risque majeur d'obésité) et bien avant le début de l'épidémie d'obésité dans les pays occidentaux [355].

D'où provient ce sur-risque de mortalité cardiovasculaire? Les facteurs de risque cardiovasculaires tel que l'intoxication tabagique, les addictions, la sédentarité, l'alimentation riche en graisses et sucres raffinés, l'inflammation chronique ainsi que les maladies métaboliques sont très prévalents parmi les bipolaires non-obèses et peuvent contribuer à la dégradation de l'arbre vasculaire du patient [356]. Par exemple la prévalence de l'HTA ou du diabète semble deux à trois fois plus élevée chez les patients bipolaires que dans la population générale (ajustée à l'âge et au sexe), et cette association reste significative après ajustement au poids [356,357]. De plus les événements cardiovasculaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde) semblent quant à eux cinq fois plus prévalents chez les bipolaires (en données ajustées à l'obésité) et apparaissent jusqu'à 14 ans plus tôt qu'en population non bipolaire (50,4 ans versus 64,1 ans) [356].

Ces événements cardiovasculaires précoces s'ajoutent au fardeau des comorbidités et contribuent donc à la dégradation de la qualité de vie et au risque de décès prématuré. Ces données suggèrent que cette morbi-mortalité cardiovasculaire excessive parmi la population bipolaire s'explique surtout par la prévalence importante et précoce des facteurs de risque cardiovasculaires (dont métaboliques) et ce indépendamment de l'obésité ou du poids de manière plus générale [356].

Brièvement, cette association entre bipolarité et facteurs de risque métaboliques pourrait avoir des origines communes multifactorielles : génétique (gène de la tyrosine hydroxylase-INS-insuline-like growth factor II), lésions microvasculaires cérébrales sous-corticales, perturbation de l'axe HPA, lésions cérébrales communes conduisant au trouble du comportement alimentaire ou à la perturbation du cycle du sommeil (système cortico-limbique, noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus) , ou encore iatrogènes (lithium, antipsychotique de seconde génération), avec l'inflammation chronique comme médiateur des différentes lésions retrouvées au niveau du SNC et des organes périphériques [358].

Le bipolaire qui s'installe dans l'obésité ne fait que dégrader une situation déjà très précaire. Cette sous population de patients bipolaires obèses semblent donc être particulièrement exposée et nécessite une attention bien particulière [355]. L'étude de Goldstein [355] a comparé la présence de dix pathologies somatiques chez les patients bipolaires obèses et bipolaires non-obèses. Neuf des dix pathologies étudiées étaient plus présentes chez les bipolaires obèses dont : l'arthrite, l'hypertension, la tachycardie, ainsi que l'infarctus du myocarde (même si cette dernière n'était pas statistiquement significative).

Une autre étude de Regenold et al. [357] a montré également que chez le patient bipolaire, il existait une forte corrélation entre diabète de type 2 et IMC (comme d'ailleurs dans la population générale).

Le trouble bipolaire avec obésité est considérée comme une variante sévère de la bipolarité [359] et justifierait donc une prise en charge rapide et plus efficace (chirurgie bariatrique).

En conclusion : Le bipolaire qui s'installe dans l'obésité ne fait que dégrader une situation déjà précaire. Cette sous population de patients bipolaires obèses semblent en effet être particulièrement exposée aux risques cardio-vasculaires et autres morbidités somatiques et nécessite une attention toute particulière.

4.2 L'OBESITE AGGRAVE LES SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES DU TROUBLE BIPOLAIRE

4.2.1 Une maladie plus sévère, plus longue avec plus de récurrences dépressives

Malgré une littérature extrêmement limitée sur l'impact de l'obésité sur l'évolution longitudinale de la maladie, il existe un faisceau d'arguments tendant à montrer une évolution plus grave du trouble bipolaire chez les patients obèses. En effet des études rétrospectives [359] ont montré que les patients bipolaires obèses présentaient des récurrences dépressives et maniaques plus fréquentes comparés aux patients de poids normaux, et ce indépendamment des comorbidités métaboliques associées à l'obésité.

Par ailleurs les études prospectives ont mis en évidence le fait que les patients obèses présentaient une expression phénotypique de leurs symptômes, différente de leurs homologues de poids normaux avec notamment de plus courtes périodes d'euthymie et des rechutes dépressives plus fréquentes.

Goldstein et al. [355] ont montré que l'obésité chez les patients bipolaires était associée de façon statistiquement significative à une augmentation du recours aux traitements antidépresseurs, à une durée prolongée des épisodes dépressifs et une augmentation des antécédents d'hospitalisation pour dépression.

Goldstein et al en 2013 [360] dans une autre étude se proposent de déterminer, de façon prospective sur une durée de 3 ans, l'impact de l'obésité sur l'évolution longitudinale du trouble psychiatrique chez les bipolaires obèses par rapport aux non obèses. Les bipolaires obèses avaient significativement plus de rechutes sur un mode dépressif durant la durée du suivi (51,13% contre 44,42%) et avaient de façon significative plus souvent recours à une aide psychologique/psychothérapeutique pour des symptômes dépressifs (60,31% contre 50,10%). Ces associations étaient modérées par l'ajustement sur les données socio démographiques mais restaient significatives. Pour ces auteurs le traitement de l'obésité peut potentiellement améliorer les symptômes psychiatriques du trouble bipolaire.

Fagiolini et al. en 2003 [284] sur un échantillon de 175 patients euthymiques atteints de trouble bipolaire de type I suivis de façon prospective sur une durée de 9 ans (de 1991 à 2000) ont montré que les malades obèses avaient significativement plus de risque de récurrences thymiques et des périodes inter-critiques plus courtes que les non obèses. L'effet était moindre pour les épisodes maniaques ou mixtes.

Mc Elroy et al en 2002 [329] dans une étude rétrospective, ont montré que les sujets bipolaires obèses présentaient une fréquence significativement plus élevée d'épisodes dépressifs et maniaques vie entière comparés aux bipolaires non obèses.

Dans une autre étude transversale de Calkin en 2009 [361], les auteurs ont évalué l'impact du surpoids ou de l'obésité sur 276 sujets atteints d'un trouble bipolaire et ont trouvé que le surpoids ou l'obésité étaient associés à une maladie plus sévère.

En effet les individus présentant les IMC les plus élevés présentaient une maladie plus chronique, de plus longue durée. Après ajustement sur l'âge et le sexe, les scores de fonctionnement global, évalué par le Global Assessment of Functioning Scale, étaient les plus faibles.

A contrario, Bond et al. en 2010 [362] ont trouvé dans une étude prospective sur de 12 mois que le risque de récurrence d'un épisode thymique (suivant le premier épisode maniaque) était identique parmi la population en surpoids ou obèse par rapport à la population qui n'était ni en surpoids ni obèse.

En conclusion : l'obésité tend à aggraver les manifestations thymiques des troubles bipolaires, avec notamment des périodes d'euthymie plus courtes, des épisodes dépressifs plus fréquents et plus prolongés qui pourraient donc être potentiellement améliorées par le traitement de l'obésité.

4.2.2 Une augmentation de la suicidalité

Les études cliniques et épidémiologiques tendent à montrer que les patients bipolaires en surpoids ou obèses présentent par ailleurs des risques d'idées suicidaires et de passage à l'acte significativement augmentés comparé à une population de bipolaires de poids normal.

Wang et al. en 2006 [363] ont montré que les patients bipolaires présentant des idées suicidaires récurrentes avaient un IMC significativement plus élevé ($29,9 \pm 6,5$ versus $27,4 \pm 6,1$, $p=0,02$) et que ces patients étaient plus souvent obèses (43% versus 25%, $p=0,02$).

Fagiolini et al. [284] en 2003 sur 175 patients bipolaires de type I, ont trouvé qu'un IMC élevé était associé de façon statistiquement significative ($p= 0,04$) à un antécédent de tentative de suicide.

Duton et al. [364] ont retrouvé plus récemment une association entre IMC et idées suicidaires. Plus l'IMC augmentait plus le risque suicidaire était grand. Cette association devenait encore plus forte dans la population bipolaire.

En conclusion : les études tendent à montrer que l'obésité est un facteur de risque suicidaire chez le patient bipolaire, cependant ces études restent peu nombreuses et peu puissantes. Par conséquent, d'autres études prospectives sont encore nécessaires pour déterminer la relation exacte entre BMI et risque suicidaire dans la population atteinte de trouble bipolaire.

4.2.3 Une augmentation des troubles anxieux comorbides

Goldstein et al. en 2011 [335] dans leur étude basée sur la cohorte NESARC ont montré que l'obésité chez le patient bipolaire était associée de façon significative à la présence d'un trouble anxieux comorbide (trouble d'anxiété sociale, trouble panique et trouble anxieux généralisé).

De la même façon, Calkin et al [361] dans une étude canadienne menée sur 276 patients atteints d'un trouble bipolaire ont retrouvé une augmentation significative du risque de trouble anxieux généralisé dans la population de bipolaire obèse en comparaison à des bipolaires non obèses.

4.2.4 Une moins bonne réponse au traitement

Les quelques études menées jusqu'à présent tendent à montrer que l'obésité serait associée à une augmentation du risque d'échec du traitement chez les patients atteint d'un trouble de l'humeur.

En effet Kemp et al. [365] ont montré que l'obésité était un facteur prédictif négatif de rémission parmi un groupe de 225 adultes présentant un trouble bipolaire à cycle rapide dans une étude menée sur des patients recevant une association lithium/divalproate de sodium. En effet, chaque point supplémentaire d'IMC était associé à une réduction du taux de réponse et de rémission à cette association de traitement. Ainsi pour chaque point d'IMC supplémentaire, la probabilité de réponse au traitement était réduite de 7,5 % et la probabilité de rémission baissait de 7,3 %.

Calkin et al. [361] (2) ont eux montré dans leur étude observationnelle que les effets thérapeutiques du lithium étaient corrélés à l'IMC dans leur cohorte de patients bipolaires. En effet les patients qui atteignaient la rémission complète de leurs symptômes sous lithium avaient des IMC significativement plus bas que ceux qui ne répondaient pas ou partiellement ($p=0,01$). Les patients qui répondaient partiellement étaient en surpoids tandis que ceux qui ne répondaient pas au traitement par lithium étaient obèses.

Des études plus nombreuses ont été menées chez des patients atteints d'un épisode dépressif majeur qui ont mis en évidence qu'un IMC élevé était un facteur prédictif négatif de réponse à un traitement antidépresseur [366, 367, 368, 369].

Uher et al. en 2009 [369] ont montré que le surpoids et l'obésité était prédictif d'une moins bonne réponse à la nortriptyline mais n'avait pas d'impact sur la réponse à l'escitalopram chez un groupe de 797 patients (hommes et femmes) présentant un épisode dépressif majeur et traité pendant 12 semaines soit par escitalopram soit par nortriptyline.

Dans une méta-analyse publiée en 2009 par Oskooilar et al. [368], incluant au total 59 patients ayant reçu un diagnostic d'épisode dépressif majeur, et traités par ISRS ou IRSNa, les groupes de patients surpoids et obèses présentaient un taux de réponse aux antidépresseurs significativement plus faible que le groupe de patients normo-pondéraux.

Papakostas et al. en 2005 [366] ont montré qu'un IMC élevé était associé à une moins bonne réponse à la Fluoxétine.

Enfin une étude menée par Kloiber et al. en 2007 [367] a montré que des sujets présentant un épisode dépressif majeur avec un IMC élevé (supérieur à 25 kg/m²) présentaient une réponse plus lente au traitement antidépresseur comparé aux sujets déprimés normo pondéraux. La réponse s'avérait significativement plus lente chez les patients obèses que chez ceux en surpoids.

En conclusion : Bien que la majorité des études ayant montrées l'impact négatif d'un IMC élevé sur la réponse aux traitements pharmacologiques aient été menées chez des patients atteints de dépression unipolaire, il semblerait aussi que l'obésité soit aussi associée à une moins bonne réponse au traitement chez les patients présentant un trouble bipolaire.

4.2.5 Mais un risque plus faible d'addiction

Comme nous l'avons vu, l'obésité semble influencer de façon négative la trajectoire du trouble bipolaire, cependant il semble que l'obésité soit associée avec un risque significativement plus faible d'abus de substance. Ainsi, deux études de population ont retrouvé une relation inverse entre la présence d'un surpoids ou d'une obésité et un abus de substance chez des adultes atteints de troubles bipolaires. Une étude publiée en 2006 par McIntyre et al. [279] analysant un groupe de 36 984 individus âgés de 15 ans ou plus ayant au moins un antécédent d'épisode maniaque a montré que les sujets bipolaires en surpoids ou obèses avaient un risque de dépendance plus faible que les patients bipolaires de poids normaux (13% vs 21%, $p < 0,01$). De façon réciproque, les patients bipolaires présentant une dépendance à une substance avaient un risque significativement plus faible de surpoids ou d'obésité que les patients bipolaires sans addictions. Cette association inverse restait toujours statistiquement significative en analyse multivariée. Cette association inverse suggère donc que chaque trouble addictif comorbide (que ce soit l'abus de substance ou l'hyperphagie de l'obésité) pourrait être en compétition pour le même système de récompense [370]. Par ailleurs dans l'étude publiée en 2011 par Goldstein et al. [335] l'obésité chez les bipolaires était associée négativement avec un abus de substance, cette association inverse restait là encore statistiquement significative en analyse multivariée.

4.2.6 De moins bonnes performances cognitives

L'association entre obésité ou surpoids et performances cognitives a été étudiée à la fois dans des études longitudinales et transversales. Ces études ont généralement montré un déclin des performances cognitives globales et de la mémoire en particulier avec l'augmentation de l'IMC [238,239,240]. Par ailleurs le trouble bipolaire est aussi associé à un déclin cognitif comme nous l'avons vu précédemment. Mais seules deux études ont jusqu'à présent évalué spécifiquement l'impact de l'obésité ou du surpoids sur les fonctions cognitives du patient bipolaire.

Ainsi Yim et al. [371] dans une étude menée en 2012 ont cherché à déterminer l'effet du surpoids ou de l'obésité sur les fonctions cognitives de 67 patients bipolaires de

type I ou II euthymiques. Les résultats ont montré d'une part que l'IMC était négativement corrélé aux scores d'attention et de vitesse de traitement (évalué grâce au Digit Symbol Substitution Test) et d'autre part que les patients bipolaires obèses ou en surpoids avaient un score significativement plus faible de fluence verbale comparés aux patients bipolaires de poids normaux. Signalons toutefois que cette étude est méthodologiquement faible (méthodologie post hoc, cohorte limitée de patients) et ne permet pas de conclure avec confiance. Par ailleurs les critères d'exclusion de cette étude concernant en particulier les patients avec un IMC > 40 ou présentant un abus de substance rendent la généralisation à l'ensemble des patients bipolaires difficile.

La seconde étude publiée en 2014 par Depp et al. [372] qui a été menée sur une cohorte de 758 patients dont 341 patients bipolaires et 417 patients schizophrènes a montré que l'obésité chez les patients bipolaires était associée à des performances cognitives significativement plus faibles que chez les patients normo pondéraux, et ce même après ajustement sur l'âge, le sexe et les traitements antipsychotiques. Les fonctions cognitives dégradées par l'obésité étaient l'attention soutenue, la vitesse de traitement, la mémoire et la résolution de problème. Selon les auteurs la différence de performances cognitives entre les adultes bipolaires obèses et les bipolaires normopondéraux était comparable à celle retrouvée entre des sujets en bonne santé et des sujets bipolaires euthymiques [371].

Enfin il est intéressant de mentionner l'étude de Silveira et al. [373]. En effet cette étude montre que l'obésité ne semble pas impacter la phase précoce de déclin cognitif du patient bipolaire. En effet, l'étude menée sur 65 jeunes patients bipolaires au décours de le premier épisode maniaque appariés à 37 sujets sains retrouvait effectivement un effet négatif du trouble bipolaire dans les domaines de l'attention, de la mémoire verbale et non verbale et des fonctions exécutives, mais pas d'effet additionnel négatif du poids sur les fonctions cognitives, après évaluation par une batterie de tests neurocognitifs. Par conséquent, et selon les auteurs, une prise en charge précoce de l'obésité pourrait prévenir les déclin cognitif tardifs aggravés par l'obésité.

Aucune étude, à l'heure actuelle, n'a évalué spécifiquement l'impact de l'obésité sur le risque de démence chez les patients bipolaires.

4.2.7 Des anomalies singulières de la structure cérébrale

Des études récentes ont montré que l'élévation de l'IMC pouvait avoir des effets délétères sur les structures du système nerveux central et notamment sur les régions impliquées dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

Des études de neuroimagerie chez les patients bipolaires ont montré des anomalies du SNC significativement plus sévères chez les patients avec un IMC élevé comparé aux patients avec un BMI normal.

Bond et al. en 2011 [374] ont comparé 57 patients bipolaires en surpoids ou obèses et 37 de poids normal au décours de leur premier épisode maniaque, à 55 sujets témoins sains (17 en surpoids ou obèses et 38 de poids normaux). L'objectif était d'établir par un examen IRM, la relation entre IMC et volumes cérébraux (en particulier le volume de matière grise totale, de substance blanche totale et de leur volume respectif au niveau des lobes cérébraux). Les résultats avaient montré, après ajustement sur les principaux facteurs influençant le volume cérébral (âge, sexe et traitement par lithium en particulier), que les patients bipolaires obèses ou en surpoids présentaient une réduction du volume de substance blanche et du volume du lobe temporal comparé aux patients bipolaires de poids normaux, tandis que les sujets contrôles sains obèses ou en surpoids présentaient eux une réduction du volume cérébral total et du volume de substance grise uniquement. Il semblerait ainsi que l'élévation du BMI puisse être associée à des modifications neurobiologiques spécifiques et uniques chez le patient atteint d'un trouble bipolaire et que les modifications de volume liés à l'augmentation de l'IMC puissent survenir dans des régions impliquées dans le trouble bipolaire puisqu'on sait que la réduction du volume de substance blanche est caractéristique d'un stade précoce de la maladie bipolaire alors que la réduction du volume du lobe temporal est fréquemment rapportée à un stade plus tardif.

La seconde étude [375], réalisée plus tard par la même équipe sur la même cohorte de patients utilisait l'IRM du tenseur de diffusion. Pour rappel, l'IRM du tenseur de diffusion est une technique récente qui peut être utilisée pour explorer finement la connectivité cérébrale in vivo, en apportant des informations sur la macrostructure (taille et volume des faisceaux de substance blanche) et la microstructure (organisation locale microstructurale) de la substance blanche. La DTI (diffusion tensor images ou IRM de diffusion) explore l'intégrité de la substance blanche en attribuant une valeur d'anisotropie fractionnelle pour chaque voxel étudié. La fraction d'anisotropie est corrélée à l'intégrité et à la cohérence de la substance blanche. Une diminution de la fraction d'anisotropie est constatée en cas de d'œdème, de démyélinisation ou d'inflammation du tissu cérébral.

Une analyse morphométrique basée sur les voxel a donc été réalisée sur un échantillon de 57 sujets euthymiques au décours de leur premier épisode maniaque comparé à un groupe de 55 sujets témoins en bonne santé. Les auteurs ont donc fait l'hypothèse d'une réduction de volume dans les régions frontale, temporale et limbique subcorticale impliquées dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Les résultats de cette étude ont en effet montré que les patients au décours de leur premier épisode maniaque qui présentaient les BMI les plus élevés avaient des réductions de la substance grise et de la substance blanche dans ces différentes régions impliquées dans la régulation et la génération des émotions plus importantes en comparaison avec les patients bipolaires normo-pondéraux. A contrario, les sujets

témoins en bonne santé avec des BMI élevés présentaient uniquement une réduction de la substance grise du lobe occipital, après ajustement à l'âge et au sexe.

Enfin, Kuswanto et al. [376] ont montré qu'une élévation de l'IMC était associée à une interruption de l'intégrité de la matière blanche temporo-pariéto-occipitale dans une étude menée chez des adultes au décours de leur premier épisode maniaque. Ceci suggérant la encore que l'obésité pourrait altérer la structure cérébrale, en particulier au niveau des réseaux impliqués dans la physiopathologie du trouble bipolaire et ce, dès les stades précoces de la maladie.

En conclusion : Il apparaît possible qu'un IMC élevé puisse exacerber la neuropathologie sous-jacente au trouble bipolaire, en particulier au travers d'une réduction de volume des aires du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur et des fonctions neurocognitives, possiblement responsable d'une réduction des fonctions cognitives de l'obèse bipolaire.

4.3 L'OBESITE DEGRADE LA QUALITE DE VIE DU PATIENT BIPOLAIRE

La qualité de vie se réfère au bien-être et au statut fonctionnel selon une perspective individuelle. Elle est parfois perçue comme le seul enjeu important chez les personnes atteintes d'une maladie chronique et en particulier d'une maladie mentale. La qualité de vie liée à la santé inclue l'activité physique et ses limitations, le fonctionnement physique, la douleur, la vitalité, la santé mentale et les limitations dues à l'état psychologique de la personne [377].

La qualité de vie des personnes atteintes de maladies mentales est reconnue comme étant moindre que celle de la population générale en raison de leur condition psychiatrique mais aussi de la présence de comorbidités physiques [378].

L'impact spécifique de l'obésité sur la qualité de vie des patients bipolaires reste un domaine encore peu exploré, seules deux études ont cherché à évaluer l'impact potentiel de l'obésité sur la qualité de vie de patients atteints d'une maladie mentale.

La première étude a montré que les patients bipolaires obèses présentaient des niveaux de qualité de vie liés à la santé plus faibles que les bipolaires non obèses, après évaluation par un questionnaire générique (SF-36), puis par un questionnaire évaluant spécifiquement l'impact du poids sur la qualité de vie (IWQOL-Lite : Impact of Weight on Quality of Life-Lite) [379].

Une seconde étude menée par Stassning et al. [380] menée sur une cohorte de patients schizophrènes a montré une réduction de la qualité de vie relative à la santé chez les sujets obèses comparés à leurs homologues normopondéraux et ce, en particulier au niveau de leur fonctionnement physique et de la santé en générale.

De plus, la prise de poids chez les patients atteints de maladie mentale, comme en population générale, a été associée à une réduction de la qualité de vie générale et du niveau de satisfaction de sa vie [381, 382].

Enfin, dans la vie quotidienne, les patients obèses sont plus souvent en proie à la discrimination et à la stigmatisation (soin médicaux, éducation, emploi). Ceci peut contribuer à diminuer encore plus l'estime personnelle chez une population atteinte d'une maladie aux conséquences socio- affectives déjà importantes.

4.4 RETENTISSEMENT ECONOMIQUE DE L'OBESITE CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE

Comme nous l'avons vu précédemment l'obésité et le trouble bipolaire sont toutes deux des maladies qui indépendamment sont génératrices d'un coût économique important. L'addition des deux maladies se traduira inévitablement par un coût économique majoré même s'il n'a pas été spécifiquement évalué.

Toutefois il apparaît que les patients présentant un trouble bipolaire ont des dépenses de santé engendrées par leurs maladies cardio-vasculaires élevées [383]. En effet, une étude réalisée aux Etats-Unis [384] sur des patients assurés a montré que les coûts de santé pour un patient bipolaire étaient de 7663 dollars par an comparé aux 1962 dollars pour un patient non bipolaire. Chez les patients bipolaires, il était estimé dans cette étude que 48% des dépenses de santé annuelle et 38% des dépenses sur la vie entière étaient attribuables à des soins de santé non psychiatriques. Cette proportion des dépenses vers les soins somatiques apparaissait encore majorée chez les patients bipolaires obèses. De la même façon, une étude réalisée aux Etats-Unis [385] à partir de déclarations d'assurance de 2000-2002 a montré que les employés présentant un trouble bipolaire avaient des dépenses de santé trois fois plus élevées que les patients sans trouble bipolaire. En particulier les frais de santé attribuables à la prise en charge des troubles métaboliques, endocriniens et nutritionnels étaient deux à trois fois plus élevés dans le groupe de patients bipolaires.

En conclusion générale au chapitre : bien que la relation de causalité exacte entre trouble bipolaire et obésité ne soit pas clairement identifiée, il est certain que les deux affections s'aggravent mutuellement. Ainsi le trouble bipolaire et/ou son traitement peuvent contribuer à l'obésité et inversement l'obésité est un facteur aggravant de la maladie bipolaire. D'où l'importance de la prise en charge de l'obésité non seulement pour traiter les troubles métaboliques mais aussi comme un traitement direct de la maladie bipolaire et de ses comorbidités neuro-psychiatriques.

Nous avons fait l'hypothèse dans cette thèse que l'inflammation pourrait être l'un des mécanismes à travers lequel l'obésité viendrait aggraver la maladie bipolaire.

TROISIEME PARTIE : INFLAMMATION, OBESITE ET TROUBLE BIPOLAIRE

Chapitre 5 Introduction sur l'inflammation

5.1 L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE

5.1.1 Immunité innée

5.1.2 Immunité adaptative

5.2 L'INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE

5.2.1 La réaction de phase aiguë

5.2.1.1 Composante locale de la réaction de phase aiguë ou réaction inflammatoire

5.2.1.2 Composante systémique

5.2.1.2.1 Les cytokines

5.2.1.2.2 Autres modifications systémiques

5.2.1.3 La composante centrale de la réaction de phase aiguë

5.2.2 L'inflammation chronique

5.1 L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE

Le système immunitaire est un système de protection contre les agents pathogènes, permettant de maintenir l'intégrité de l'individu. Il discrimine les molécules du « soi » et du « non soi » et permet d'établir une réponse de défense dirigée contre les pathogènes porteurs des molécules « du non soi » ou antigènes. Cette réponse se caractérise par l'activation de deux composantes du système immunitaire : l'immunité innée ou non spécifique et l'immunité spécifique ou adaptative qui agissent en synergie afin d'enrayer la progression et le développement d'agents pathogènes et maintenir ainsi l'intégrité de l'organisme.

5.1.1 Immunité innée

La plupart des infections sont résolues par le système immunitaire inné qui est considéré comme la première ligne de défense de l'organisme contre les agents pathogènes et qui permet la destruction de ceux-ci sans avoir besoin d'une exposition préalable. Il met en jeu principalement les cellules phagocytaires mononucléaires (monocytes et macrophages) ou polynucléaires (neutrophiles) qui sont capables de détruire les éléments du « non soi » par phagocytose et de présenter des fragments antigéniques aux lymphocytes par l'intermédiaire de récepteurs hautement spécifiques et hautement diversifiés.

L'immunité innée intervient donc immédiatement n'importe où dans l'organisme, grâce à de nombreux systèmes moléculaires et cellulaires impliqués dans des mécanismes effecteurs plus ou moins indépendants. Trois d'entre eux sont particulièrement importants: l'activation du système complémentaire, la réaction inflammatoire aiguë développée plus tard et la cytotoxicité liée aux cellules « Natural Killer » (NK).

5.1.2 Immunité adaptative

Lorsqu'une infection n'a pas pu être résolue par le système immunitaire inné, une réponse immunitaire adaptative se met en place. Le système immunitaire adaptatif est dépendant des lymphocytes, qui sont différenciés en deux populations selon leurs molécules de reconnaissance situées sur leur membrane plasmique. Les lymphocytes B possèdent des molécules de reconnaissance, les immunoglobulines, et produisent des anticorps spécifiques des antigènes, permettant la destruction du pathogène et la mise en place d'une mémoire immunitaire durable. Les molécules de reconnaissance des lymphocytes T sont appelés « récepteurs des cellules T » et l'activation de ces récepteurs permet la transformation des lymphocytes T en cellules effectrices. Ces cellules T effectrices sont soit des cellules T cytotoxiques, exprimant la glycoprotéine CD 8 à la surface et ayant comme fonction de tuer la cellule infectée

soit des cellules T auxiliaires (ou cellules T helper : cellules Th), qui expriment la glycoprotéine CD4 et qui secrètent des protéines solubles permettant d'activer les autres cellules immunitaires. [386, 387].

5.2 L'INFLAMMATION AIGUE ET CHRONIQUE

5.2.1 La réaction de phase aigue

La réaction de phase aigüe est une caractéristique fondamentale de l'immunité innée. Elle se met en place précocement suite à l'activation des macrophages et suite aux lésions tissulaires provoquées par l'infection. Son rôle est d'isoler et de neutraliser les agents pathogènes ainsi que de minimiser les dommages des tissus tout en favorisant les processus de réparation.

La réaction de phase aigüe comprend une composante locale, une composante systémique et une composante centrale [388].

5.2.1.1 Composante locale de la réaction de phase aigüe ou réaction inflammatoire

Elle se caractérise par un ensemble de perturbations physiologiques locales, immédiates et transitoires. Elle se traduit par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, tuméfaction, chaleur et douleur [388]. Ces signes cliniques témoignent d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins facilitant la diapédèse des leucocytes circulants vers le site de l'infection et d'une vasodilatation ayant pour but d'augmenter le flux sanguin et de permettre l'apport rapide de protéines. L'exsudation du plasma qui en résulte provoque un gonflement des tissus qui, en comprimant les terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur. Ces modifications s'accompagnent également de l'attraction par chimiotactisme des cellules de l'immunité innée telles que les monocytes, macrophages ou encore neutrophiles. Ces cellules sont capables de se lier aux molécules antigéniques présentes à la surface des agents infectieux pour induire leur phagocytose et produisent des molécules inflammatoires telles que les cytokines permettant le recrutement d'un grand nombre de cellules de l'immunité innée au site de l'infection [388].

5.2.1.2 Composante systémique

La réaction inflammatoire ne reste pas localisée mais retentit sur l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire des cytokines libérées via la circulation sanguine entraînant alors des modifications systémiques [389]. Les modifications systémiques engendrées se caractérisent par une diminution des concentrations plasmatiques de fer et de zinc, ainsi qu'une augmentation des taux de certaines protéines hépatiques présentes dans le sang et appelées protéines de la phase aigüe [389]. Ces «protéines de la phase aigüe» dont la protéine C réactive (CRP), la protéine amyloïde A sérique (SAA) et l'haptoglobine, contribuent à la régulation négative de l'inflammation.

5.2.1.2.1 Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs protéiques solubles qui coordonnent la réaction de phase aiguë. Lors de la détection d'un agent pathogène, les cellules de l'immunité innée, en particulier les macrophages reconnaissent des motifs moléculaires répétés à la surface des pathogènes appelés PAMPs (par exemple le LPS ou lipopolysaccharide à la surface des bactéries gram négatif). La fixation des PAMPs à leurs récepteurs spécifiques, tel que ceux appartenant à la famille des TLR (Toll-Like Receptor] comme le récepteur spécifique des macrophages (PRRs : Pattern-Recognition Receptors) va activer des voies de signalisation intra-cellulaires contrôlant la transcription de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire. Ceci aboutit à la libération de nombreuses molécules dans le milieu extracellulaire dont les cytokines.

Les cytokines secrétées dans le milieu extracellulaire vont agir selon un mode d'action autocrine (sur la cellule productrice), paracrine (sur les cellules voisines) ou endocrine (à distance). Les cytokines agissent en réseau pour induire la production en cascade d'autres cytokines, ou au contraire pour en inhiber la synthèse, grâce à des boucles de rétroactions positives ou négatives [390, 391].

Les cytokines sont des polypeptides de masse moléculaire comprise en général entre 6 et 70 kDa, et incluent notamment les interleukines (IL-), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les interférons (IFN) et les chemokines (cytokines douées de chimiotactisme) [390, 391].

Les principales cytokines synthétisées lors de la réaction de phase aiguë sont l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α [392]. Certaines activités biologiques sont communes à plusieurs cytokines, d'autres sont spécifiques. Ainsi, l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α peuvent moduler l'action des lymphocytes, soit en agissant sur leur production, soit en activant leur maturation et différenciation, ou encore en participant à leur activation. Les cytokines IL-1 et IL-6 peuvent également agir en synergie avec les facteurs de l'hématopoïèse. De plus, l'IL-6 et l'IL-1 sont les cytokines privilégiées impliquées dans la production des protéines de phase aiguë par les hépatocytes, particulièrement la CRP [393]. Enfin, l'IL-1 et le TNF- α stimulent la production par les macrophages de plusieurs cytokines, notamment l'IL-6, elle-même modulatrice de l'activité des macrophages, l'IL-8 et le MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1 ou CCL-2 : Chemokine Ligand 2), qui font partie de la classe des chemokines [394]. D'autres cytokines permettent de contrecarrer la réaction inflammatoire. Il s'agit par exemple de l'IL-1ra, l'antagoniste du récepteur à l'IL-1. Il existe également des cytokines aux propriétés anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 ou l'IL-4, qui inhibent la production des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes ou les macrophages. Finalement, les cytokines sont également à l'origine d'une boucle de rétro-inhibition mettant en jeu l'axe corticotrope. En effet, les cytokines ont la capacité d'activer l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (ou axe HPA, pour Hypothalamo-Pituitary-Adrenal),

induisant la libération de glucocorticoïdes qui sont de puissants inhibiteurs de la production de cytokines [395].

Les cytokines peuvent être également produites lors d'une activation du système immunitaire adaptatif, par les lymphocytes T auxiliaires. Ces cellules sont différenciées selon les cytokines qu'elles produisent et les cellules qu'elles activent. Ainsi, les cellules Th1 activent principalement les macrophages en produisant des cytokines inflammatoires, et plus particulièrement l'interféron- γ (IFN- γ). Les cellules Th2 activent les lymphocytes B mais inhibent la production de cytokines inflammatoires par les macrophages en produisant des cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 [396].

5.2.1.2.2 Autres modifications systémiques

La CRP est une des principales protéines de la phase aiguë dont la production est induite par l'IL-6 au niveau du foie et elle joue un rôle capital dans la réaction inflammatoire systémique puisqu'elle participe à l'activation de la cascade du complément, stimule la phagocytose et peut induire la production d'IL-6, d'IL-1 beta et TNF- α par les monocytes. Enfin la CRP stimule également la production de cytokines anti-inflammatoires telle que l'IL-1ra, et l'IL-10.

La protéine SAA tient également un rôle important dans la réaction de phase aiguë systémique, notamment en agissant comme un facteur chemoattractant des cellules immunes, en induisant la production de facteurs inflammatoires ou encore en activant les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire (collagénase, metalloprotéinases), ce qui contribue aux processus de réparation tissulaire.

Il est également observé lors de la réaction de phase aiguë une altération des métabolismes lipidique, protéique, glucidique et plus particulièrement l'induction d'une hypertriglycémie, une néoglucogenèse et un catabolisme accru des protéines [397, 398, 399].

Conclusion : La réaction de phase aiguë se met en place suite à l'activation des macrophages lors d'une infection, et possède une composante locale et une composante systémique. L'organisme met donc en place pendant les premières heures suivant l'infection un système de défense périphérique de l'organisme via la production de cytokines qui coordonnent cette réaction de phase aiguë et agissent via des boucles de rétroactions positives et négatives pour induire la production en cascade d'autres cytokines, ou pour en inhiber la synthèse. Les cytokines participent aussi à la production des protéines de phase aiguë, telle que la CRP.

5.2.1.3 La composante centrale de la réaction de phase aigue

5.2.1.3.1 La fièvre

Une des premières réponses adaptée de l'organisme est la fièvre. Elle est un des signes majeurs de l'inflammation systémique. La fièvre participe à la lutte contre l'infection notamment car elle stimule la prolifération des cellules de l'immunité tout en inhibant la prolifération de nombreux organismes pathogènes [404, 405].

5.2.1.3.2 L'anorexie inflammatoire

On constate chez les individus malades une perte d'appétit qui peut sembler a priori paradoxale. En effet l'activité pyrogène des cytokines laisse à penser que pour compenser ce coût énergétique, l'organisme va avoir besoin d'un apport alimentaire conséquent. Pourtant cette anorexie inflammatoire est une stratégie de lutte contre l'agent pathogène puisqu'elle réduit la disponibilité des nutriments (dont le fer et le zinc) essentiels à la prolifération des micro-organismes pathogènes. Ainsi l'augmentation de la température corporelle associée à la faible teneur en nutriments du milieu freine la multiplication bactérienne [408].

5.2.1.3.3 Effets comportementaux : le comportement de maladie

La réaction de phase aigüe s'accompagne de modifications comportementales permettant de combattre l'infection et aider au rétablissement de l'organisme, au même titre que les modifications biologiques locales et systémiques. Un individu malade présente un éventail de symptômes comportementaux, tels que de la fatigue, une diminution de l'appétit, ainsi qu'une perte de plaisir et d'intérêt pour le monde environnant. Il éprouve également des difficultés à se concentrer. Ces modifications comportementales sont regroupées sous le terme de « comportement de maladie » et sont induites par l'action des cytokines inflammatoires au niveau du système nerveux central [400]. L'ensemble de ces modifications n'est pas le reflet d'un processus délétère, il s'agit d'une réorganisation des priorités de l'organisme afin de lutter efficacement contre l'agent pathogène responsable de l'infection et s'avère primordial dans le maintien de l'homéostasie.

Bien que le comportement de maladie soit une réaction normale et transitoire de l'organisme en réponse à une infection, les cytokines produites en condition d'activation chronique de l'immunité innée peuvent également être impliquées dans la physiopathologie de symptômes neuropsychiatriques pouvant mener au développement d'un véritable trouble [401, 402].

Les réponses comportementales observées au cours de l'infection apparaissent également suite à l'administration systémique ou centrale de cytokines comme l'IL-1 β [412, 413, 414] ou de TNF- α qui entraîne également une diminution du temps d'exploration sociale [415]. Cependant, celle-ci est bloquée par l'injection d'IL-1ra, ce qui suggère que l'effet du TNF- α sur l'interaction sociale est indirect [416]. L'IL-6 est, elle aussi, impliquée.

5.2.2 Inflammation chronique

Il existe une distinction fondamentale entre **l'inflammation aiguë** et **l'inflammation chronique**.

L'inflammation aiguë comprend la réponse immédiate et précoce à l'agression. Il s'agit avant tout d'une réaction défensive qui malgré tout prépare la réparation.

L'inflammation chronique persiste lorsque le facteur déclenchant ou la stimulation persiste. En périphérie, l'inflammation est caractérisée dans sa forme aiguë essentiellement par une infiltration leucocytaire, en particulier par des polynucléaires neutrophiles ; dans sa forme chronique par une infiltration monocytaire, en particulier par des macrophages et des lymphocytes.

Le retour à l'homéostasie tissulaire implique l'élimination des éléments inducteurs de l'inflammation et des produits résultants de la dégradation du tissu altéré par les cellules à vocation phagocytaire (monocytes, macrophages et PNN). Les lymphocytes et les macrophages libèrent alors des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-10 qui suppriment l'ensemble des processus amorcés au cours de l'étape d'amplification. Les facteurs de croissance, libérés par exemple par les macrophages, permettent la réparation des tissus lésés par l'intermédiaire d'une prolifération des fibroblastes, d'une synthèse de collagènes et de protéoglycanes.

Dans certaines conditions (persistance de l'agent initiateur, réponse inflammatoire inadaptée, facteurs génétiques et/ou environnementaux), une évolution du phénomène inflammatoire vers une chronicité pathologique peut se produire. De telles situations se caractérisent principalement par une dérégulation du système immunitaire de l'individu : celui-ci échappe à son contexte protecteur et réparateur pour occasionner d'importants dommages tissulaires caractéristiques de la gravité de ces maladies.

La réaction inflammatoire s'auto entretient et devient chronique. La cause de l'inflammation n'est plus externe (blessure, infection) mais maintenue localement et entretenue par les médiateurs habituels qui échappent à la régulation.

Les maladies dans lesquelles le système immunitaire est sollicité de façon chronique peuvent être catégorisées en 4 classes :

- Les maladies **auto inflammatoires** et les maladies **inflammatoires chroniques** qui mettent en jeu essentiellement l'immunité innée et
- Les maladies **auto-immunes** et **allergiques** qui font intervenir l'immunité adaptative

Parmi les maladies **auto inflammatoires**, citons par exemple la fièvre méditerranéenne familiale

Parmi les **maladies inflammatoires chroniques** citons la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) mais aussi des maladies qui ont été récemment catégorisées comme maladie inflammatoire chronique comme le diabète de type 2, l'athérosclérose ou l'obésité qui fait l'objet de cette thèse et qui met donc en jeu essentiellement l'immunité innée. En effet, l'athérosclérose est le résultat d'une réaction inflammatoire mal contrôlée ayant pour but, à l'origine, l'épuration de la surcharge lipidique intinale.

Mais dans de nombreux cas, la réaction inflammatoire entretient un cercle vicieux qui conduit à la progression de la lésion avec comme conséquence ultime, souvent fatale, la rupture ou l'érosion de la plaque et la survenue de thrombus occlusif.

Parmi les maladies **auto-immunes** citons le diabète de type 1 ou la sclérose en plaque, qui font intervenir une réponse immune spécifique dirigée contre des auto-antigènes.

Enfin la maladie **allergique** comme l'asthme ou l'eczéma qui est à l'origine d'une réponse immune spécifique dirigée contre des allergènes [386, 387].

Chapitre 6

Inflammation et Maladie Bipolaire

6.1 INFLAMMATION ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

6.1.1 Les voies d'accès des cytokines au cerveau

6.1.2 Les cytokines et l'humeur

6.1.3 Les cytokines et les altérations cognitives

6.2 INFLAMMATION ET BIPOLARITE

6.2.1 Les marqueurs de l'inflammation dans le trouble bipolaire (BP)

6.2.1.1 Les cytokines

6.2.1.2 La CRP

6.2.2 Comment l'inflammation peut-elle induire ou aggraver le trouble bipolaire ?

6.2.2.1 Introduction

6.2.2.2 Dérégulation centrale par les cytokines du métabolisme des neurotransmetteurs

6.2.2.2.1 La sérotonine (5-hydroxytryptamine (5-HT))

- i. Rôle et distribution de la sérotonine
 - ii. Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT
 - iii. Modulation du métabolisme de la sérotonine
 - iv. Implication de la voie de la kynurénine dans la modulation de la synthèse de sérotonine
- Les enzymes : TDO et IDO (indoleamine 2,3 dioxygénase et tryptophane dioxygénase)
 - Biochimie et régulation de l'IDO
 - Rôle de l'IDO dans le développement des troubles de l'humeur

6.2.2.2.2 Implication potentielle de l'IDO dans les altérations neuronales du trouble bipolaire : hypothèse glutamatergique et excitotoxicité

6.2.2.2.3 La dopamine

6.2.2.3 Dérégulation de l'axe HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

6.2.2.3.1 Rappel de la physiologie de l'axe HPA :

6.2.2.3.2 Causes probables de la dérégulation de l'axe HPA dans les troubles de l'humeur et dans la bipolarité

6.2.2.3.3 Mécanisme de la dérégulation de l'axe HPA secondaire au stress : pourquoi l'hypercortisolémie devient toxique ?

6.2.2.3.4 Comment l'inflammation chronique peut-elle exacerber le dysfonctionnement de l'axe HPA du trouble bipolaire?

6.2.2.4 Inflammation et activation de la microglie

6.2.2.4.1 Définition et généralités sur la microglie

6.2.2.4.2 Activation des cellules microgliales et modifications synaptiques

6.2.2.4.3 Fonctions de la microglie activée

- i. Neurotoxicité et la neuroprotection : le double rôle des facteurs solubles

- ii. Elimination des synapses affaiblies par le « synapse stripping »
 - iii. Modulation de l'activité synaptique
 - iv. Transmission synaptique
- 6.2.2.4.4 Activation de la microglie dans le trouble bipolaire

6.2.2.5 Inflammation et stress oxydatif

- 6.2.2.5.1 Mise en évidence du stress oxydatif chez le patient bipolaire

6.3 ORIGINES POSSIBLES DE L'INFLAMMATION CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE

6.3.1 Sommeil et anomalies du rythme circadien

6.3.2 Le stress

6.3.3 Maladies auto immunes

6.3.4 L'hypothèse rétro-virale

6.3.4 Hypothèse génétique

6.3.5 Obésité

6.4 TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES

6.4.1 Effet anti-inflammatoire des traitements habituels utilisés dans la prise en charge du trouble bipolaire

6.4.2 Les traitements spécifiquement anti-inflammatoires

6.4.2.1 Acide acétyl salicylique

6.4.2.2 Celecoxib

6.4.2.3 Minocycline

6.4.2.4 Agents Anti TNF

6.4.3 Autres traitements

6.4.3.1 Oméga 3 polyinsaturés

6.4.3.2 Les statines

6.5 CONCLUSION: INFLAMMATION ET TROUBLE BIPOLAIRE

6.1 INFLAMMATION ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Alors que le cerveau a longtemps été considéré comme un organe privilégié du point de vue immunologique du fait de sa barrière hémato-encéphalique et de ses jonctions serrées qui empêchent la transmigration des cellules du système immunitaire spécifique, il apparaît que le cerveau possède son propre système de défense qui peut rapidement se mettre en état d'alerte à la moindre infection systémique. L'action sur le SNC de l'inflammation se fait par l'intermédiaire principalement des cytokines circulantes.

6.1.1 Les voies d'accès des cytokines au cerveau

Les cytokines induisent le comportement de maladie par leur action au niveau du système nerveux central. Un stimulus immun en périphérie induit l'expression de cytokines dans le cerveau [417, 418, 419]. Les cytokines peuvent alors se lier à leurs récepteurs situés sur les cellules neuronales et non neuronales [420, 421, 422]. Les cellules non neuronales impliquées dans la réponse inflammatoire cérébrales sont principalement les cellules microgliales, qui sont les macrophages résidents du cerveau, même si les astrocytes jouent également un rôle, notamment par leur fonction neuromodulatrice [423, 424]. Lorsqu'elles sont activées, les cellules microgliales passent d'un état dit « de repos » à un état activé. Elles sécrètent alors des cytokines et peuvent acquérir la capacité de phagocytose [425,426].

Les cytokines sont des protéines relativement larges et peuvent difficilement passer la barrière hémato-encéphalique pour induire la réponse immune au niveau du système nerveux central. Plusieurs voies ont été décrites pour expliquer la transmission du signal immunitaire périphérique au système nerveux central [427, 428].

Les cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , peuvent entrer dans le système nerveux central par l'intermédiaire de transporteurs saturables spécifiques présents au niveau de la barrière hémato-encéphalique [429, 430]. Les cytokines peuvent également quitter la circulation sanguine au niveau des organes circumventriculaires (OCV), où la barrière hémato-encéphalique est déficiente, et se propager dans le parenchyme adjacent pour atteindre les cellules microgliales et les macrophages périvasculaires qui produisent eux-mêmes des cytokines et permettent la propagation du signal cytokinergique [431, 432, 433]. De plus, les cytokines peuvent induire la synthèse d'intermédiaires moléculaires, telles que les prostaglandines, au niveau de la barrière hématoencéphalique. En effet, l'activation des récepteurs cytokinergiques sur les cellules endothéliales et les cellules immunes périvasculaires

induit la production de la cyclooxygénase-2, enzyme qui catalyse la synthèse des prostaglandines [434, 435, 436].

Une voie nerveuse impliquant l'activation du nerf vague par les cytokines et permettant la transmission du signal de la périphérie vers le cerveau a également été identifiée. Ainsi, la section du nerf vague bloque l'augmentation d'IL-1 β dans le cerveau après injection périphérique de LPS ou d'IL-1 β [437, 438]. De plus, les animaux ayant subi une vagotomie présentent une réduction du comportement de maladie et de l'hyperthermie normalement provoqués par l'injection périphérique d'IL-1 β [439,440].

Enfin, plus récemment, une autre voie a été proposée mettant en jeu l'infiltration des monocytes dans le cerveau. Le TNF- α périphérique activerait la production de facteurs chemoattractants (MCP1, par exemple) par les cellules microgliales, ce qui provoquerait le recrutement des monocytes et des macrophages [443].

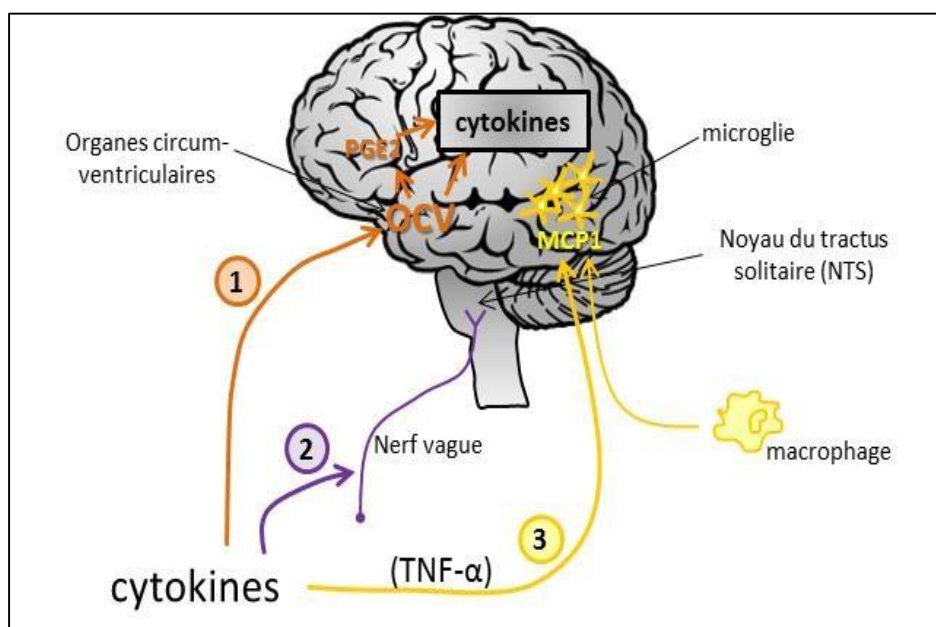


Figure 4 d'après Lasselin, 2012 [1003]

Voies de transmission du signal immunitaire périphérique au système nerveux central. 1) voie humorale ; 2) voie vagale ; 3) voie cellulaire

Comme nous l'avons vu, les cytokines libérées lors de l'activation du système immunitaire sont responsables du développement du comportement maladie.

Nous allons à présent examiner les symptômes thymiques qui peuvent évoluer en véritable trouble thymique lors de l'activation chronique du système immunitaire ainsi que les troubles cognitifs qui peuvent apparaître.

6.1.2 Les cytokines et l'humeur

Chez l'animal, les données obtenues indiquent que les cytokines pro-inflammatoires induisent un comportement de type dépressif, caractérisé notamment par une réduction du comportement d'exploration sociale [444]. Cet effet est inhibé par l'administration intracérébrale d'IL-1-ra ou d'IL-10 [445, 446]. **L'IL-1 β** est la cytokine la plus impliquée dans la diminution des interactions sociales lors de l'épisode infectieux. Injectée à la périphérie ou dans les ventricules cérébraux, elle induit une diminution du temps d'exploration sociale [446]. L'injection d'IL-1ra bloque la diminution de l'exploration sociale induite par l'IL-1 β , que ces deux cytokines soient injectées par la même voie (centrale/centrale ou périphérique/périphérique) ou par des voies différentes (IL-1ra centrale/ IL-1 β périphérique) [444, 445].

Bien que l'IL-1 β semble être la cytokine la plus impliquée dans la diminution des interactions sociales chez l'animal, l'IL-6 et le TNF- α peuvent également y participer. En effet, une diminution de l'exploration sociale suite à l'administration de LPS (lipopolysaccharide) est observée chez des souris déficientes pour le récepteur de l'IL-1, notamment grâce à un phénomène de compensation par le TNF- α , et la réduction de l'exploration sociale par le LPS est atténuée chez des souris déficientes pour le gène de l'IL-6 [447]. L'administration centrale ou périphérique de TNF- α entraîne également une diminution du temps d'exploration sociale [448].

L'administration de LPS ou de cytokines chez le rongeur induit également une réduction de la consommation de sucrose et cet effet est aboli par l'administration d'antidépresseurs tricycliques ou ISRS [449, 450]. L'effet des cytokines sur le développement de symptômes dépressifs chez le rongeur a également été étudié par des tests mesurant le comportement de résignation (test de nage forcée de Porsolt, ou FST : Forced Swim Test ; et le TST : Tail Suspension Test). Il a ainsi été montré que le comportement de résignation persiste 24 heures, et parfois jusqu'à plusieurs semaines, après l'administration de LPS [451].

Chez l'homme la démonstration clinique des effets dépressogènes des cytokines se base principalement sur le modèle de l'immunothérapie par cytokines chez des patients cancéreux ou souffrant d'hépatite C, qui consiste en l'administration exogène et chronique de fortes doses de cytokines.

En effet, les patients soumis à une immunothérapie par injections d'IL-2 ou d'IFN- α dans le cadre de traitements anticancéreux, ou antiviraux dans le cas de l'hépatite C, développent rapidement des symptômes neurovégétatifs et somatiques semblables aux symptômes de la grippe: fatigue, anorexie, troubles du sommeil et de l'appétit, douleurs, troubles gastro-intestinaux [452].

Si ces manifestations sont majoritairement transitoires et disparaissent dès l'arrêt du traitement, l'administration prolongée de cytokines provoque, dans un tiers des cas, l'apparition de **symptômes neuropsychiatriques** comprenant des troubles de

l'humeur (état dépressif, anhédonie, irritabilité, anxiété), ainsi que des troubles cognitifs (déficit d'attention, perte de mémoire, confusion, indécision) [452, 453].

Dans le cadre du traitement de l'hépatite C, l'immunothérapie cytokinergique (IFN- α en particulier) induit l'apparition d'un **syndrome dépressif** chez plus de 45% des patients traités [454]. Il a été montré que ces symptômes de dépression se développent assez tardivement après le début de l'immunothérapie (entre 4 et 8 semaines) et plus particulièrement chez les patients présentant une vulnérabilité préexistante au début de l'immunothérapie. Certains facteurs de vulnérabilité ont ainsi été identifiés, tels qu'une hyperréactivité de l'axe corticotrope ou un trait dépressif. Le développement des symptômes de dépression est associé à une altération du métabolisme du tryptophane, et peut être prévenu par un traitement prophylactique par antidépresseurs ISRS, suggérant une possible implication du système sérotoninergique. Les troubles cognitifs ne sont quant à eux, rapportés que chez 30% des patients [455]. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'action chronique des cytokines pourrait être responsable du développement des symptômes dépressifs observés lors d'une infection.

Par ailleurs, une réponse inflammatoire peut être stimulée en utilisant la vaccination, les endotoxines, le LPS, l'interféron (IFN). Reichenberg et al. ont injecté l'endotoxine du *salmonella abortus equi* par voie intraveineuse à des sujets humains et ont retrouvé une augmentation des taux sériques de TNF- α , d'IL-6 et de cortisol indiquant l'induction d'une réponse inflammatoire réussie. Les individus présentaient par ailleurs des modifications de l'appétit, une augmentation de l'anxiété, une humeur dépressive et une réduction des performances de mémoire mais ne présentaient pas de symptômes physiques de la maladie [456].

Wright et al.[457] ont obtenu les mêmes résultats en vaccinant des volontaires sains avec le vaccin *salmonella typhi* entraînant une augmentation (doublement) des taux d'IL-6, de TNF- α avec apparition d'un fléchissement thymique sans réponse fébrile ou autre signe physique de maladie. Ces effets de la vaccination ont été rapportés aussi par d'autres auteurs. Ainsi Grigoleit et al. ont administré des doses variables de LPS et ont montré une élévation dose dépendante d'IL-6, d'IL-10, de TNF- α , de cortisol avec une augmentation consécutive et dose dépendante de l'anxiété, de la tristesse de l'humeur et des troubles de la mémoire à long terme [458].

Dans des cas de **réactions inflammatoire chroniques**, il pourrait exister une exacerbation du «comportement maladie» précédemment décrit, qui pourrait être à l'origine des comorbidités psychiatriques et en particulier des troubles de l'humeur chez les sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques tel que le psoriasis, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), maladies associées à une élévation de nombreuses cytokines.

Weigle et McBane en 2013 [459] ont ainsi montré que le **psoriasis**, maladie inflammatoire chronique de la peau était associée à une augmentation significative du risque de dépression. Par ailleurs les thérapies anti TNF-alpha permettaient de diminuer les scores de dépression et ce indépendamment de leur effet sur la sévérité du psoriasis [460].

De même, la **polyarthrite rhumatoïde** est associée de façon consistante avec les troubles de l'humeur comme l'ont montré divers auteurs et un traitement par anti-inflammatoire permettait une amélioration des symptômes thymiques [461,462].

Palagini et al. en 2013 ont eux montré la forte association qui existait entre **lupus érythémateux** disséminé et trouble de l'humeur [463].

Les **MICI** sont aussi des maladies dont la forte association avec les troubles de l'humeur a été démontré et en particulier durant les poussées de la maladie [464].

Comme nous l'avons vu, **l'athérosclérose**, à l'origine de maladies cardiovasculaires, est aujourd'hui considérée comme une maladie inflammatoire, or il a été montré que la fréquence des troubles de l'humeur (état dépressif majeur et trouble bipolaire) était élevée chez les sujets atteints de maladies cardio-vasculaires [465].

Enfin **l'asthme** et les **allergies** ont aussi été associés aux troubles de l'humeur. La preuve la plus convaincante de cette véritable association reste une étude épidémiologique internationale menée par Loerbroks et al. qui a montré que l'asthme et le weezing augmentait de façon indépendante la prévalence d'épisode dépressif majeur parmi 245 727 hommes et femmes issues de 57 pays [466].

Nous avons déjà évoqué une telle association entre l'obésité et les troubles de l'humeur et en particulier le trouble bipolaire, nous verrons comment l'inflammation chronique associée à l'obésité pourrait la favoriser.

6.1.2 Les cytokines et les altérations cognitives

En ce qui concerne les fonctions cognitives, des altérations mnésiques, notamment lors des phases d'acquisition et de consolidation, ont été observées après administration de LPS ou de cytokines chez les rongeurs [467]. En accord avec ces résultats, il a été montré que l'administration d'IL-1 β altérait la potentialisation à long terme dans l'hippocampe, fonction physiologique qui sous-tend l'inscription des processus mnésiques grâce au renforcement durable de l'efficacité de la transmission synaptique [468].

Les individus atteints d'une infection présentent des altérations de divers processus cognitifs allant de l'attention à la mémoire. Ainsi, les individus atteints de maladies infectieuses (grippe ou rhume) induites expérimentalement ou non, présentent des altérations des performances psychomotrices ainsi que des déficits des processus d'attention sélective permettant de se concentrer sur un stimulus particulier et de

négliger les stimuli non pertinents [469]. Des sujets étudiés lors d'un épisode grippal présentent des performances mnésiques significativement plus faibles que celles des sujets sains [469]. De plus, l'administration d'endotoxine bactérienne à 43 volontaires provoque une diminution des performances mnésiques associées à la mémoire déclarative et non-déclarative, qui est corrélée à l'augmentation des taux circulants de cytokines dont l'IL-6 et le TNF- α [470]. Dans une autre étude, l'injection par voie intraveineuse d'une faible dose d'endotoxine ne provoque pas d'altération mnésique significative, mais le taux plasmatique d'IL-6 est inversement corrélé à la performance de mémoire déclarative [471].

Chez des individus présentant un épisode infectieux, il a été mis en évidence des déficits de fonctions mnésiques et attentionnelles [470]. De plus, une étude récente a montré que le ralentissement psychomoteur qui se développe suite à l'administration du vaccin contre la typhoïde est associé à l'élévation des concentrations plasmatiques d'IL-6 [471].

Enfin l'instauration de l'immunothérapie chez des patients cancéreux induit le développement d'altérations spécifiques des fonctions cognitives dès le cinquième jour de traitement, de manière différente selon la cytokine utilisée [473]. Par exemple le traitement par IL-2 induit un déficit de la mémoire de travail spatiale ainsi que des fonctions de planification, se manifestant par une augmentation du nombre d'erreurs pour réaliser ces tâches cognitives. Le traitement par IFN- α est lui associé à une augmentation du temps de réaction et du temps de mouvement en situation de choix [473].

En conclusion : Au-delà de leur implication dans les troubles de l'humeur, les cytokines apparaissent donc responsables d'altérations cognitives au niveau des différents types de mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives et des performances motrices.

6.2 INFLAMMATION ET TROUBLE BIPOLAIRE

La relation entre trouble de l'humeur et inflammation a été évoquée pour la première fois en 1887 par Julius Wagner-Jauregg, puis délaissée pendant de nombreuses années avec l'avènement des antidépresseurs tricycliques, des IMAO et des ISRS.

Depuis environ une décennie, l'hypothèse de l'inflammation comme facteur étiologique important dans la genèse du trouble bipolaire est de retour.

Jusqu'à présent peu de recherches ont été menées sur les mécanismes à travers lesquels l'inflammation pourrait induire ou entretenir le trouble bipolaire. Passons en revue quelques mécanismes qui pourraient possiblement être mis en cause dans l'inflammation associée au trouble bipolaire.

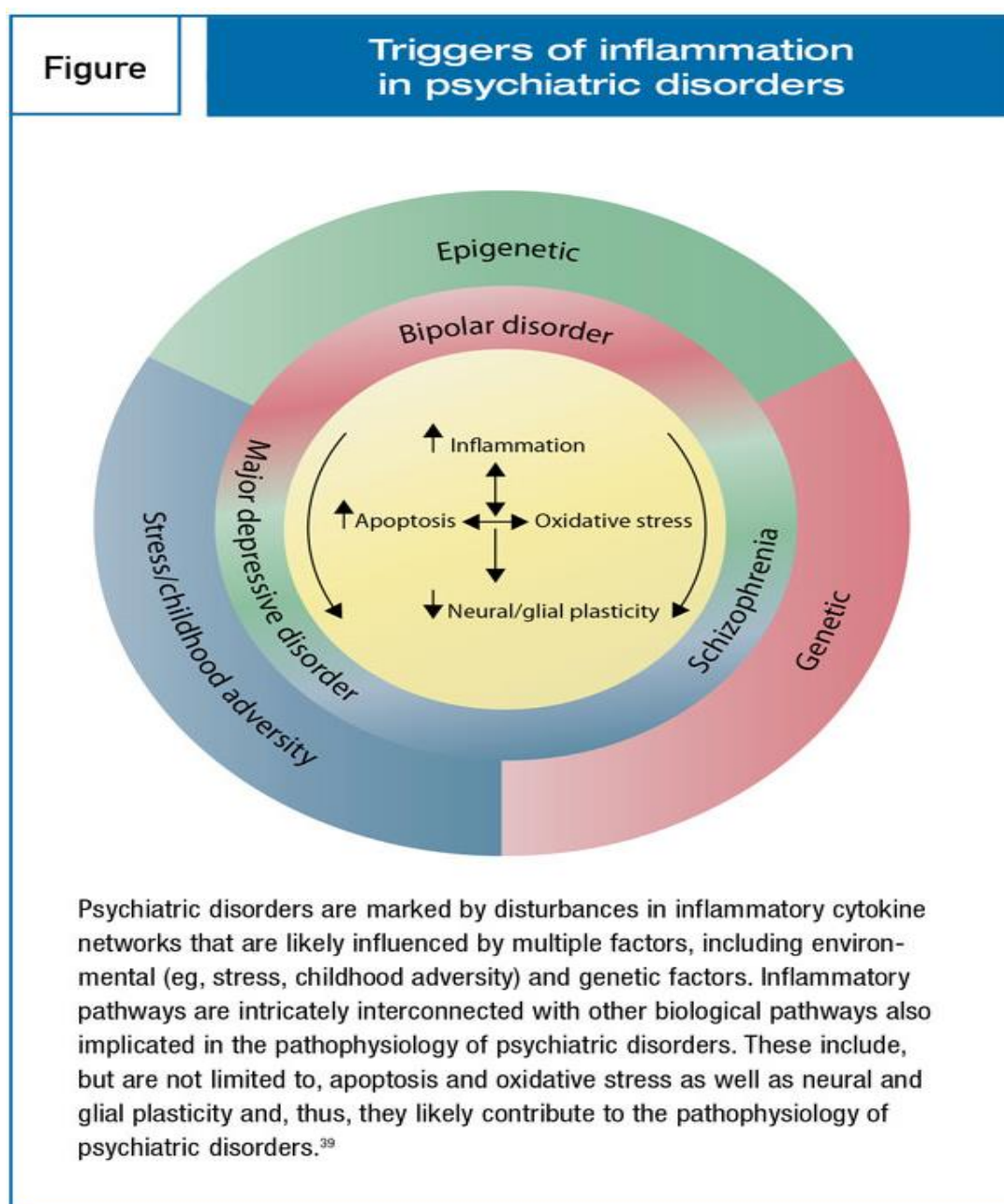


Figure 5. D'après Soczynaska J. et al. [1004]

Rôle de l'inflammation dans la genèse des troubles psychiatriques

« Les troubles psychiatriques sont influencés par des perturbations du système inflammatoire (cytokines), elles mêmes probablement influencées par de multiples facteurs environnementaux (tels que le stress, l'adversité dans l'enfance) et génétiques. Les circuits inflammatoires sont aussi intimement interconnectés avec d'autres circuits biologiques dont l'implication dans la pathophysiologie des troubles psychiatriques a été documentée. Ceci inclus en particulier les circuits du stress oxydatif et apoptosique ainsi que ceux de la plasticité neurale et gliale, qui, par ce biais, contribuent à leur tour très probablement à la physiopathologie des troubles psychiatriques. »

6.2.1 Les marqueurs de l'inflammation dans le trouble bipolaire

6.2.1.1 Les cytokines

Les cytokines et les autres facteurs chimiques produits durant la réponse inflammatoire servent d'excellents biomarqueurs à l'étude du lien potentiel entre inflammation et trouble bipolaire [474].

Il existe maintenant un nombre croissant de preuves soutenant l'idée que le trouble bipolaire est associé à une réponse inflammatoire chronique de bas grade. Cette association intéresse de plus en plus les chercheurs, comme en témoigne le nombre croissant d'études qui explorent ce phénomène. En effet il existe dans le trouble bipolaire une transcription pro-inflammatoire (transcription de gènes codant pour des protéines de l'inflammation) et souvent des taux élevés de cytokines circulantes. Bien qu'un état pro-inflammatoire soit souvent retrouvé au stade précoce du trouble bipolaire il semble se manifester de façon plus évidente au stade tardif de la maladie [474].

Quatre méta-analyses ont évalué les niveaux de cytokines chez des patients atteints de trouble bipolaire comparés à des sujets contrôles en bonne santé indemne de trouble de l'humeur [475, 476, 477, 478]. Les concentrations d'IL 4, de TNF- α , sTNFr1 et sIL2R étaient significativement plus élevées chez les patients BP en comparaison aux patients contrôles. Il n'existait pas par ailleurs de différence significative concernant les taux de IL-1 beta, IL 2, IL 5, IL-6, IL 8, IL-12, IFN gamma, TGF beta 1, IL-1ra et sTNF R2 entre les patients BP et les patients contrôles. Une méta-analyse évaluant spécifiquement les niveaux de chemokines (dont le principal rôle est l'activation cellulaire et l'activation de la migration des cellules immunitaires (par chimiotactisme) n'a pas retrouvé d'association avec le trouble BP [478].

Par ailleurs l'état thymique semble aussi influencer l'expression des cytokines.

- En période d'euthymie : l'euthymie est associée à un profil pro-inflammatoire léger, essentiellement représenté par une augmentation des niveaux de sTNFR1. Deux études ont aussi montré que les patients BP euthymiques présentaient une augmentation des niveaux plasmatiques de la chémokines CXCL10 [479, 480]. Une unique étude a évalué les niveaux de cytokines dans le liquide cerebro-spinal et a retrouvé une augmentation des taux d'IL-1 beta [481].

- Durant les phases maniaques et dépressives : les modifications immunes déjà observées lors des périodes d'euthymie se voient majorées durant les phases maniaques et dépressives comparés à des patients contrôles en bonne santé [1005].
 - Les patients BP en phase maniaque présentent une augmentation des niveaux d'IL-6, de TNF α , des TNF R1, d'IL-1 ra et aussi de CXCL10, CXCL11 et IL 4.
 - Les patients BP au en phase dépressive présentent une augmentation des taux circulant de sTNFR1 et CXCL10. Il est toutefois important de noter que le nombre d'études évaluant les niveaux de cytokines périphériques dans les phases dépressives du trouble BP sont beaucoup plus faibles que celles réalisées aux phases maniaques ou d'euthymie.
 - Par ailleurs un désordre de la balance immunitaire Th1/Th2 a été observé lors des épisodes dépressifs et maniaques comme une élévation des taux de TNF alpha, d'IL-6, d'IL 2 et d'IL 8.
 - Pour mémoire, les cellules Th1 favorisent les réponses cellulaires et la production de cytokines spécifiques (IL-1, IL-6, IL-12, TNF alpha) en réponse à une agression extérieure. Les cellules Th2 favorisent la réponse humorale et induisent la production d'autres cytokines (IL-4, IL-5, IL-10) afin d'éliminer le pathogène.

Notons toutefois que l'utilisation des cytokines et des autres médiateurs de l'inflammation comme biomarqueurs diagnostiques de la maladie bipolaire apparaît difficile par manque de spécificité. Les quelques études ayant comparées les taux circulant de cytokines chez des patients atteints de trouble bipolaire à des sujets atteints d'autres maladies mentales, n'a pas permis de tirer de conclusion sur la présence de marqueurs immuns spécifiques du trouble bipolaire. En effet, indépendamment de l'état thymique, les patients atteints d'un trouble bipolaire avaient significativement les mêmes taux périphériques de sTNFR1, IL-1ra, IL-6, IL-10 et IL-12 que les patients atteints de schizophrénie [482, 483, 484, 485].

Une seule étude a montré que les patients bipolaires en phase d'état (dépressive ou maniaque) présentaient une diminution des taux d'IL-1beta comparé à des patients atteints d'un épisode dépressif majeur non bipolaire [486].

- Production de cytokines in vitro par des cellules sanguine mononuclées.

Kim et al. [487] [15] ont montré une élévation des niveaux d'IL-6 et de TNF alpha après induction par différents stimuli (LPS entre autres) chez des sujets atteints d'un trouble bipolaire. Par contre il n'existait pas de modifications des concentrations d'IL 2, IL 4 et IFN gamma.

Les études ayant évalué la libération de cytokines par les lymphocytes activés ont montré des taux de production plus faibles d'IFN gamma chez les patients bipolaires que chez les contrôles et l'absence de différences concernant la production d'IL 4 et d'IL-1 bêta.

Les résultats concernant la production d'IL-6, d'IL 2 et d'IL-10 sont eux contradictoires avec certaines études retrouvant des taux abaissés tandis que d'autres ne retrouvaient pas de différence significative.

Ces résultats peuvent sembler paradoxaux puisque le trouble bipolaire serait associé à une inflammation chronique de bas grade tandis qu'il y aurait une absence de réponse (voir même une diminution) de la production de cytokines après stimulation immunitaire in vivo. Il serait ainsi possible que le système immunitaire des patients bipolaire qui est déjà hyper-stimulé ne soit pas capable de répondre de façon efficace à un stimulus additionnel [488] [16].

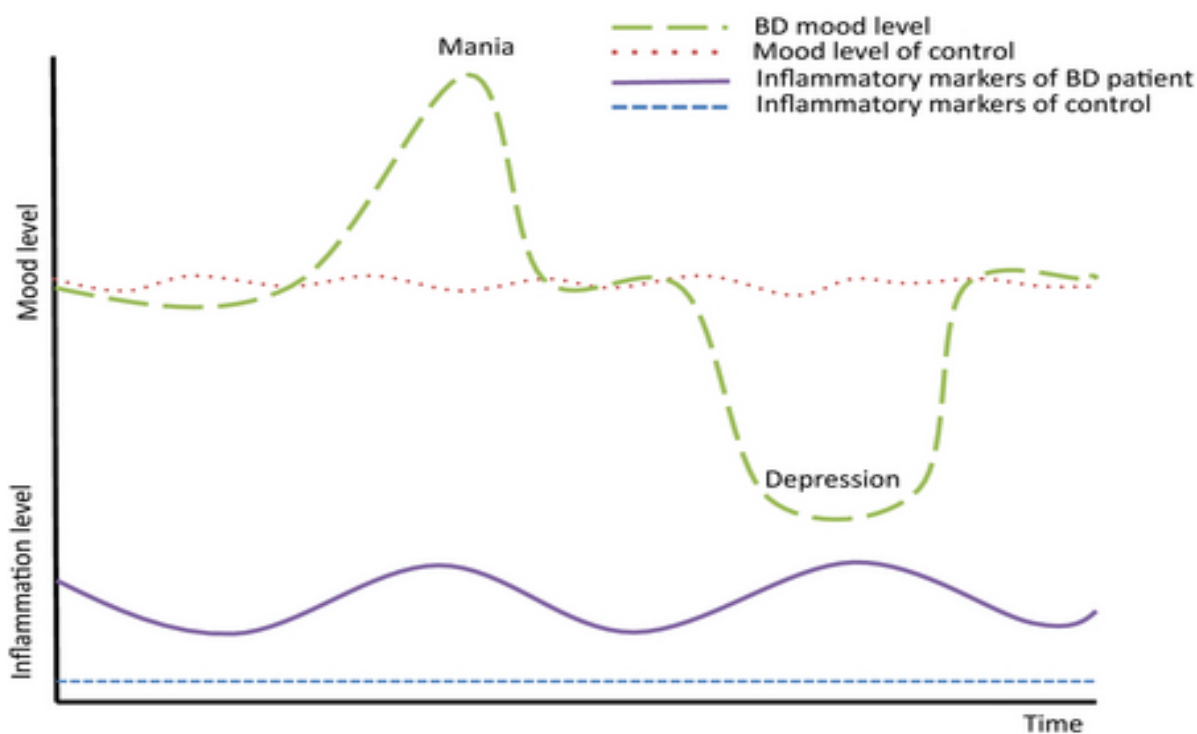


Figure 6. D'après Rosenblat JD, McIntyre RS, 2015 [1006].

Evolution des marqueurs inflammatoires chez les patients bipolaires en fonction de l'état thymique comparé à des patients contrôles indemne de trouble de l'humeur.

6.2.1.2 La CRP

La CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui augmente lors de l'inflammation systémique. Principalement synthétisée par le foie après induction par l'IL-1 et l'IL-6 [489], la CRP est impliquée dans les pathologies associées à une inflammation chronique, comme l'athérome et les maladies cardio-vasculaires ou encore l'obésité, où l'on retrouve une légère augmentation de ses taux sériques (entre 5 et 10 mg/L), traduisant un phénomène de stress cellulaire sous-jacent [490].

Plusieurs études et méta-analyses ont montré que la dépression est accompagnée d'une augmentation de la CRP et que le traitement des symptômes dépressifs s'accompagne d'une diminution des taux de CRP [491].

La CRP est également considérée comme un facteur de risque d'apparition d'épisode dépressif de novo ; en effet dans une étude longitudinale il a été montré qu'une élévation de la CRP hautement sensible (CRP hs) était associée à une augmentation de 44% du risque d'épisode dépressif majeur chez les femmes [492].

Dans le trouble bipolaire, seules quelques études ont examiné la relation entre les taux de CRP et l'évolution de l'humeur. Wade et al. [493] ont trouvé que les patients en phase maniaque avaient des taux plus élevés de CRP comparés aux contrôles en bonne santé, tandis que Huang et Lin [494] ont montré que les patients maniaques avaient des moyennes de hs-CRP plus élevées que les patients présentant un épisode dépressif majeur ou que les patients contrôles indemne de toute pathologie mentale.

De Berardis et al. [495] ont montré que les patients bipolaires, quelle que soit la phase de leur maladie (dépressive ou maniaque), avaient des taux de CRP plus élevés que les sujets contrôles sains.

L'étude de Tsai et al. [496] retrouve des taux de hs CRP plus élevés chez les patients bipolaires en état maniaque et euthymique par rapport aux sujets contrôles en bonne santé.

Toutefois d'autres études sont encore nécessaires pour confirmer l'association car les taux d'augmentation de la CRP ne sont pas spécifiques, n'ont pas été suivis de façon prospective et des biais potentiels (comorbidités somatiques, psychiatriques, activité motrice, IMC, tabagisme) n'ont pas été systématiquement évalués [497].

En conclusion : Il existe maintenant un nombre croissant de preuves soutenant l'idée que le trouble bipolaire est associé à une réponse inflammatoire chronique de bas grade, comme le témoigne les taux élevés de cytokines inflammatoires ou l'augmentation de la CRP.

6.2.2 Comment l'inflammation peut-elle induire ou aggraver le trouble bipolaire ?

6.2.2.1 Introduction

Sur le plan neuro-anatomique, un consensus de plus en plus large d'experts s'accordent à dire que la bipolarité est un trouble émanant d'anomalies structurelles et fonctionnelles de réseaux neurologiques impliqués dans le contrôle de l'émotion. En d'autres termes le trouble bipolaire serait une dérégulation de la neuroplasticité au niveau du système cortico-limbique [498].

La neuroplasticité se définit comme la capacité du système nerveux à répondre de manière adaptée aux défis d'un environnement en perpétuel changement. Elle englobe une série de modifications fonctionnelles et structurelles qui vont conduire au remodelage neuronal. Ce remodelage se fait essentiellement au niveau synaptique (modification de la densité synaptique et des récepteurs post-synaptique) et par neurogenèse (naissance de nouveaux neurones à partir des cellules souches) [499]. Cette capacité des synapses à se remodeler (après stimulation par les neurotransmetteurs pré-synaptiques), représente la base cellulaire de ce que l'on nomme communément l'apprentissage et la mémorisation [500]. A titre d'exemple on peut citer l'expérience menée chez les taxis londoniens, qui après 2 à 4 ans d'apprentissage présentent, sur l'IRM fonctionnelle, une augmentation du volume de l'hippocampe postérieur au dépend de l'hippocampe antérieure. Un remodelage cérébral s'est donc produit en faveur de l'hippocampe postérieur, la région la plus impliquée dans la représentation spatiale d'un environnement complexe [501].

Brièvement, le mécanisme de la neuroplasticité synaptique implique un phénomène appelé la potentialisation à long terme (PLT). Lorsqu'une synapse est stimulée de manière répétée ou intense elle développe un potentiel de dépolarisation beaucoup plus important lors d'un nouveau stimulus. Cette forte dépolarisation devient possible grâce à l'accumulation de récepteurs post-synaptiques spécifiques du glutamate appelés récepteurs NMDA et AMPA.

La PLT nécessite également l'intervention d'autres protéines pour être efficace tel que le BDNF qui joue un rôle prépondérant dans ce phénomène de renforcement synaptique. Ce facteur neurotrophique, également fortement impliqué dans la neurogenèse, est donc un acteur majeur de la neuroplasticité. La faible concentration en BDNF est aujourd'hui bien documentée dans les troubles de l'humeur à tel point qu'il sera peut-être le premier marqueur biologique utilisé pour dépister certaines formes de dépression sévères ou encore pour évaluer l'efficacité des antidépresseurs [502].

Quoiqu'il en soit, une neuroplasticité perturbée diminue donc la capacité des neurones à changer en réponse aux défis, tel que le stress, et conduit au final à la psychopathologie. Une dérégulation de la plasticité de la région cortico-limbique est

bien documentée dans la maladie bipolaire. En effet devant l'absence d'un circuit préfrontal-striatal-palladiol-thalamico- limbique normal, l'homéostasie émotionnelle ne peut être restaurée. Les bipolaires sont donc à risque de développer des états émotionnels extrêmes et de passer d'un état d'humeur à l'autre [498].

L'inflammation semble jouer un rôle important dans l'initiation et le maintien de cette dérégulation cortico- limbique [503]. La dérégulation du métabolisme des neurotransmetteurs, la dérégulation de l'axe HPA, l'activation de la microglie et l'augmentation du stress oxydatif sont quatre mécanismes essentiels à travers lesquels l'inflammation, via les cytokines, peut agir sur la neuroplasticité. Ces mécanismes seront donc décrits en détails dans ce chapitre. L'hypothèse inflammatoire impliquerait une efficacité probable des anti-inflammatoires, pour cela nous clôturerons ce chapitre par une revue de la littérature sur l'efficacité clinique de tels traitements (novateurs) dans le trouble bipolaire.

6.2.2.2 Dérégulation centrale par les cytokines du métabolisme des neurotransmetteurs

Trois neurotransmetteurs seraient majoritairement impliqués dans la physiopathologie et le traitement des troubles de l'humeur, constituant parfois ce que l'on appelle le système de transmission tri-monoaminergique :

- La sérotonine
- La dopamine
- La noradrénaline

Ces trois monoamines fonctionnent souvent de concert. On suppose qu'un certain nombre de symptômes thymiques seraient sous-tendus par des dysfonctionnements combinés de ces 3 systèmes.

Une des voies physiopathologiques les mieux décrites pour expliquer l'impact de l'inflammation sur les troubles de l'humeur est l'action des cytokines sur le métabolisme de la sérotonine et en particulier à travers l'action de l'enzyme IDO.

6.2.2.2.1 La sérotonine (5-hydroxytryptamine (5-HT))

i. Rôle et distribution de la sérotonine

Bien que 95% de la 5-HT de l'organisme soient produits par les cellules de la muqueuse du tractus intestinal, elle a également été mise en évidence au niveau cérébral [504]. Elle est impliquée dans la régulation de la plupart des grandes fonctions de l'organisme telles que la régulation du cycle veille-sommeil, la thermorégulation, les comportements alimentaires (effet anorexigène) ainsi que sexuels, les états émotionnels tels que l'humeur (action antidépressive) et l'anxiété, la nociception et les contrôles moteurs [505].

ii. Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT

La 5-HT ne pouvant traverser la BHE, sa synthèse au niveau cérébral est exclusivement réalisée au sein des neurones sérotoninergiques [505]. Le tryptophane (Trp), précurseur de la biosynthèse de la 5-HT, est un acide aminé dit essentiel, c'est-à-dire qu'il ne peut être synthétisé par l'organisme, mais doit exclusivement être apporté via la dégradation des protéines provenant de l'alimentation.

Plus de 95% du Trp est utilisé pour la synthèse des protéines. Après dégradation des protéines de l'alimentation, le Trp est présent dans la circulation sanguine sous deux formes : la majeure partie (50 à 80%) est liée à l'albumine sérique [506,507], tandis que le reste du Trp reste sous forme libre, 1% étant utilisé pour la synthèse de 5-HT [506,507]. En effet, seule la fraction libre du Trp peut traverser la BHE grâce à un transporteur actif.

iii. Modulation du métabolisme de la sérotonine

La biodisponibilité cérébrale du Trp représente le premier facteur limitant de la biosynthèse de la 5-HT. En effet, de nombreux facteurs modulant l'apport du Trp au cerveau peuvent altérer les taux cérébraux de Trp et de ce fait la synthèse de 5-HT [511].

Lors du passage de la BHE, le Trp entre en compétition avec les autres acides aminés neutres plasmatiques: phénylalanine, tyrosine, valine, leucine et isoleucine (LNAAs) pour accéder au site de liaison du transporteur LAT-1 [512].

Comme l'enzyme tryptophane 5-hydroxylase n'est pas saturée vis à vis du Trp en conditions physiologiques, les variations plasmatiques du Trp ont un impact direct sur les taux de 5-HT cérébraux [513]. Ainsi, l'administration aiguë ou chronique de Trp provoque une augmentation de la synthèse cérébrale de 5-HT et plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus [514]. A l'inverse, la déplétion en Trp entraîne une réduction des taux sériques et cérébraux de Trp ainsi que de 5-HT [515]. Ainsi, toutes ces données supportent l'idée que l'apport cérébral en Trp est un paramètre essentiel à la synthèse de la 5-HT.

Le Trp utilisé pour la synthèse de 5-HT cérébrale ne représente qu'une petite partie du pool de Trp provenant de l'alimentation [516]. En effet, la majeure partie du Trp n'étant pas utilisée pour la synthèse protéique est catabolisée via la voie de la kynurénine. La première étape de cette voie de dégradation est catalysée par deux enzymes, la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) pouvant être modulées par différents facteurs.

iv. Implication de la voie de la kynurénine dans la modulation de la synthèse de sérotonine

- Les enzymes : TDO et IDO

La voie de la kynurénine est la voie majoritaire de métabolisation non protéique du Trp [517]. La première étape de cette dégradation permet la formation de N-formylkynurénine convertie ensuite en L-kynurénine, précurseur de l'acide nicotinique ainsi que de l'acide xanthurénique [518]. A terme, la voie de la kynurénine permet la production du coenzyme ubiquitaire, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), impliqué dans un grand nombre de réactions cellulaires et particulièrement essentiel lors de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP).

Contrairement à la TDO, l'IDO n'est pas spécifique du D-Trp, mais est aussi capable de métaboliser le L-Trp, ainsi que d'autres indolamines telles que la tryptamine ou la 5-HT [519]. Du fait de sa large spécificité de substrats, elle fut alors appelée l'indoléamine 2,3-dioxygénase ou IDO [520]. Contrairement à la TDO, l'IDO est largement distribuée au sein des tissus extra-hépatiques des mammifères tels que l'intestin et le colon, la rate, les reins, l'estomac, les poumons, ainsi que le cerveau [521]. Au niveau cellulaire, l'IDO est fortement exprimée, chez l'homme et le rongeur, par les cellules dendritiques et les macrophages ainsi que par les cellules endothéliales cérébrales, les astrocytes, la microglie et les neurones.

Bien que la TDO hépatique représente la voie majoritaire de dégradation du Trp en conditions physiologiques, **l'IDO jouerait un rôle essentiel dans la modulation des concentrations en Trp nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme en condition inflammatoire**. En effet, en condition physiopathologique, son activation par le système immunitaire pourrait être responsable des variations de Trp au sein d'un grand nombre de tissus du fait de sa distribution ubiquitaire et plus particulièrement au niveau cérébral, où **l'activation de l'IDO pourrait induire une déplétion en Trp suffisante pour être à l'origine d'une perturbation du métabolisme de la 5-HT et ainsi participer au développement ou à l'aggravation de troubles de l'humeur**.

- Biochimie et régulation de l'IDO

Il est clairement établi que la transcription du gène de l'IDO est largement activée par l'IFN γ . Bien qu'il soit largement admis que l'IFN γ soit le principal inducteur de l'activation de l'IDO, d'autres cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α semblent aussi activer son expression in vitro [523]. A l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF β et l'IL-4 inhibent l'activité et l'expression de l'IDO au sein de monocytes et fibroblastes humains [524].

- Rôle de l'IDO dans le développement des troubles de l'humeur

Il existe désormais un grand nombre de données suggérant que l'altération de la transmission sérotoninergique joue un rôle dans les troubles de l'humeur [525].

En effet, il a pu être montré que les patients déprimés présentaient une diminution des taux plasmatiques de Trp, un rapport kynurénine/Tryptophane augmenté associé à un rapport sérotonine/tryptophane abaissé [525]. Si la déplétion en Trp induite par l'IDO apparaît comme essentielle dans la défense de l'organisme contre les pathogènes, il semblerait qu'elle puisse également avoir des effets préjudiciables.

De plus, l'hypothèse de la mise en jeu de variations de l'activité sérotoninergique dans l'apparition de troubles de l'humeur semble étayée par le fait que l'administration d'antidépresseurs de type inhibiteurs spécifiques de la recapture de la 5-HT (ISRS) restaure cette activité sérotoninergique, tandis qu'une déplétion aiguë en Trp a un effet dépressogène [526]. L'ensemble de ces résultats suggère donc **qu'une déplétion accrue en Trp au sein de l'organisme pourrait contribuer à la mise en place de troubles de l'humeur en perturbant le métabolisme de la 5-HT.**

Lors d'une réponse immunitaire, cette déprivation en Trp entraînant une diminution de la synthèse de 5-HT pourrait être induite par l'IDO fortement activée par les cytokines et plus particulièrement par l'IFN γ [527]. Comme nous l'avons vu précédemment, l'implication des cytokines dans la pathogénèse de trouble de l'humeur a été mise en évidence chez des patients atteints de tumeurs malignes ou encore du virus de l'hépatite C et soumis à une immunothérapie [528]. En effet, l'injection intraveineuse d'IL-2 ou d'IFN α provoque une chute des taux circulants de Trp, corrélée positivement à l'intensité des symptômes dépressifs [529]. Chez le rat, l'administration intra-cérébroventriculaire (ICV) d'IFN α induit une réduction des concentrations cérébrales de 5-HT [530]. Enfin, les patients atteints du VIH présentent un syndrome anxio-dépressif corrélé à une diminution des taux de Trp dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien, de même qu'une chute des concentrations plasmatiques de 5-HT [531].

En conclusion : Ainsi, en plus de son rôle dans la défense de l'organisme face à l'infection via le catabolisme du Trp périphérique, l'IDO pourrait également agir directement au niveau central en déprivant les cellules cérébrales de Trp au détriment de la synthèse de 5-HT. Au cours de l'inflammation, l'activation de l'IDO pourrait ainsi participer à l'induction des troubles de l'humeur

6.2.2.2 Implication potentielle de l'IDO dans les altérations neuronales du trouble BP : hypothèse glutamatergique et excitotoxicité

Le trouble BP est également associé à des perturbations morphologiques et fonctionnelles cérébrales qui pourraient être induites par l'activation de l'IDO lors d'une inflammation. En effet, l'IDO activée initie la voie de la kynurénine et de ce fait induit la production de métabolites neuroactifs issus du tryptophane. Ces dérivés

pourraient eux-mêmes être impliqués car le rapport KYN/Trp est corrélé positivement aux scores de dépression [528].

Plusieurs métabolites intermédiaires issus de la voie de la kynurénine ont un effet neurotoxique et tout particulièrement l'acide quinolinique (QUIN) et la 3hydroxykynurénine (3OH-KYN) [532]. Ainsi, l'injection intra-cérébroventriculaire de QUIN entraîne des convulsions chez le rat en provoquant des lésions excitotoxiques au sein du cerveau [533]. In vitro, les effets neurotoxiques de QUIN ont été démontrés sur des neurones en culture [534]. Puissant agoniste des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA), le QUIN entraîne dans les neurones cibles un important flux de calcium excitotoxique. Le QUIN contribue également à la formation de radicaux libres oxygénés.

La 3OH-KYN possède également des effets neurotoxiques en induisant un stress oxydatif et une mort par apoptose. En effet, en interagissant avec la xanthine oxydase, la 3OH-KYN est capable de produire des quantités importantes de radicaux libres dont l'anion superoxide et le peroxide d'hydrogène qui induisent des clivages de l'ADN pouvant entraîner la mort cellulaire par apoptose [535]. De plus, la 3OH-KYN augmente l'activité des MAO (monoamine oxydase) et de ce fait pourrait être impliquée dans le développement des troubles de l'humeur en diminuant indirectement les taux de 5-HT. Ainsi, le QUIN et la 3OH-KYN agiraient par des mécanismes différents mais en synergie pour induire des dommages neuronaux.

En conditions physiologiques, ces dérivés ne sont que faiblement exprimés dans l'organisme, mais lors d'une infection, le catabolisme du Trp par l'IDO activée par les cytokines entraîne **l'accumulation des métabolites du tryptophane** notamment au sein du système nerveux central où ils seraient responsables d'une neurodégénérescence [536].

Ainsi, une production élevée de QUIN ou de 3OH-KYN a été observée dans de nombreuses pathologies neurodégénératives à composante inflammatoire telles que la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, l'infection par le virus de la poliomyélite, le VIH, la malaria cérébrale, ainsi que d'autres infections du système nerveux central [66] [537,538]. Dans le cas particulier du VIH, la forte augmentation des concentrations de QUIN présent dans le liquide céphalo-rachidien est corrélée à la sévérité des troubles neurologiques observés, suggérant un rôle potentiel de ces composés dans le développement des troubles neurodégénératifs.

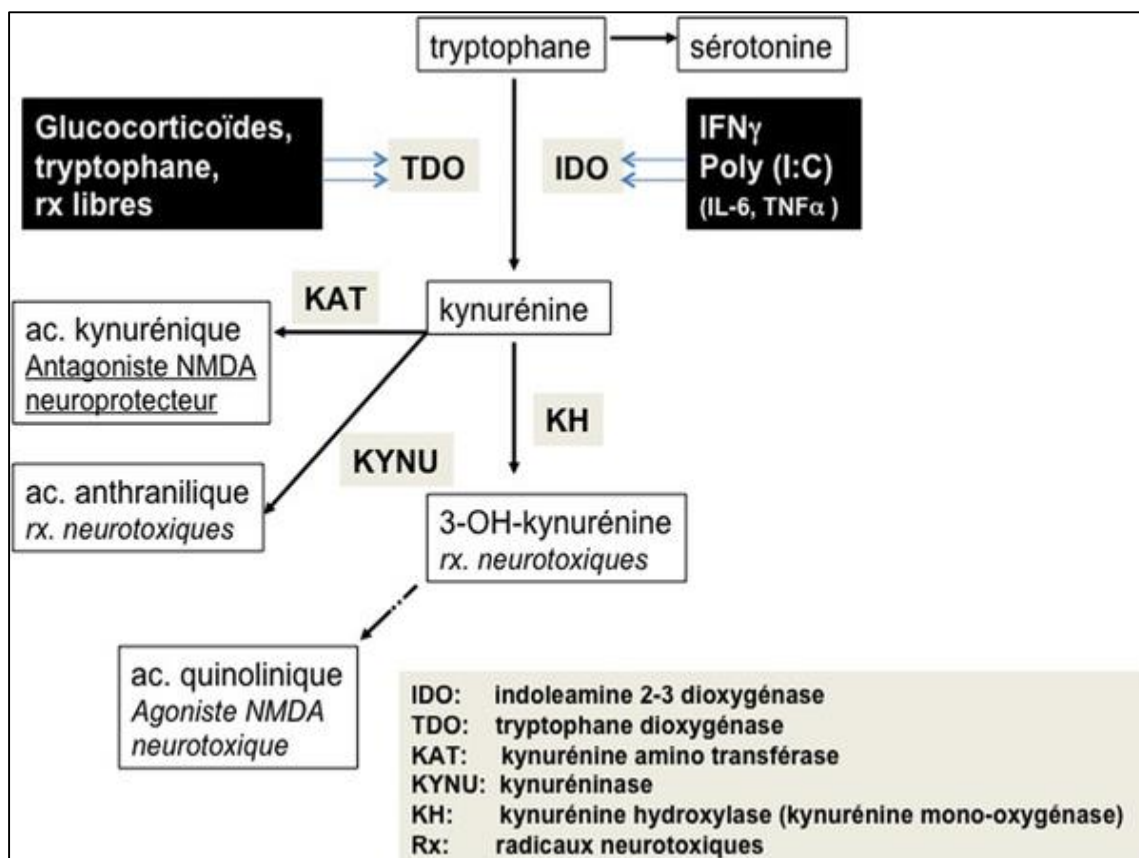


Figure 7 d'après Grignon et Deslaurier , 2012 [1007] : Métabolisme du tryptophane et synthèse de la kynurénine

Ainsi, au niveau cérébral, l'IDO activée par l'inflammation pourrait donc participer de plusieurs façons possibles aux troubles BP en perturbant à la fois les métabolismes sérotoninergiques et glutaminergiques.

En conclusion : le catabolisme du Trp via la voie de la kynurénine est catalysé par deux enzymes: la TDO présente dans le foie et l'IDO exprimée par une grande variété de tissus. En conditions inflammatoires, l'IDO est fortement activée entraînant une déplétion locale massive de Trp. Ce mécanisme jouerait un rôle dans la défense de l'organisme en inhibant la croissance des pathogènes. Mais L'IDO pourrait intervenir dans le développement des troubles de l'humeur en perturbant à la fois les systèmes sérotoninergiques, en réduisant les taux de Trp disponibles, et glutamatergiques en favorisant la production de composés neurotoxiques comme le QUIN et le 3OHKYN.

6.2.2.2.3 Dopamine

Les cytokines ont également la capacité de réduire la disponibilité synaptique de la dopamine en agissant sur les enzymes responsables de la synthèse de ce neurotransmetteur. Les cytokines inflammatoires activent l'enzyme guanosine-triphosphate-cyclohydrolase-1 (GTP-CH1) dans les macrophages humains, et induisent la production de néoptérine au détriment de la tétrahydrobioptérine (BH4) [539]. La BH4 est une co-enzyme de la tyrosine hydroxylase, enzyme limitante de la

synthèse des catécholamines, dont la dopamine. Sa réduction entraîne ainsi la diminution de la synthèse de dopamine. De plus, il a été montré qu'une injection intramusculaire d'IFN- α s'accompagne d'une diminution de la synthèse de BH4 dans le cerveau, par l'intermédiaire de la production de monoxyde d'azote [540]. De manière intéressante, la BH4 est également une co-enzyme de la tryptophane hydroxylase, impliquée dans la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane.

6.2.2.3 Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HPA : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis)

Une dérégulation de l'axe HPA (appelé également axe du stress) représente un des mécanismes fondamentaux sous-jacents aux troubles de l'humeur. Chez un grand nombre de patients BP cette détérioration semble présente en amont de l'apparition de la maladie et persiste pendant les différentes phases de la maladie (manie /dépression) [541]. En période de rémission, plus les tests évaluant l'axe HPA sont anormaux et plus le risque de rechute est important, aussi bien pour les manifestations dépressives que maniaques [541]. La dérégulation de l'axe HPA chez le patient bipolaire est donc de mauvais pronostic sur l'évolution de la maladie, et l'obésité semble jouer un rôle significatif dans cette dérégulation [542] par le biais possible de l'inflammation [543]. Cependant si l'inflammation aiguë est un puissant activateur de l'axe HPA [544], le rôle de l'inflammation chronique dans sa dérégulation reste à démontrer. Devant l'importance et la complexité du dysfonctionnement de l'axe du stress dans cette pathologie nous débuterons par faire un rappel sur sa physiologie, les causes et mécanismes de sa dérégulation dans la bipolarité avant d'évaluer si l'inflammation chronique peut amplifier cette dérégulation.

6.2.2.3.1 Rappel de la physiologie de l'axe HPA :

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou axe HPA par son action coordonnée avec le locus coeruleus (siège de la majorité des neurones adrénérgiques) représente l'axe du stress [544].

Tout organisme vivant doit faire face aux nombreux agents de stress qui présentent un défi permanent à l'équilibre dynamique interne que l'on appelle également l'homéostasie [545]. Ces agents stressseurs peuvent être internes (anoxie, hypoglycémie..), externes (froid, chaleur..) ; d'origine mixte (douleurs, infections, traumatisme physique..), ou psychologiques (peur, anxiété, frustration...) [546]. Afin de répondre à ces menaces (réelles, potentielles ou imaginaires) appelées «stress», l'organisme a développé un système très sophistiqué, l'axe HPA, dont l'objectif est de fournir une réponse adaptée à ce stress afin de préserver ou de rétablir l'homéostasie.

En fonction de la qualité (stimuli sensoriel ou psychologique), de l'intensité et de la durée de l'agent stressseur, l'axe HPA sera activé soit par le biais de multiples circuits neuronaux (locus coeruleus et système cortico-limbique principalement) qui

l'innervent via leurs neurotransmetteurs (catécholamines, glutamate, sérotonine...), soit par les cytokines inflammatoires centrales ou périphériques (IL-1 beta, IL-6, TNFalpha) [545].

Ces différents messagers chimiques (neurotransmetteurs, cytokines) vont activer les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) point d'entrée de l'axe HPA. Le PVN va sécréter la CRH (Corticotrophin Releasing Hormone), l'arginine vasopressine (AVP) et l'ocytocine qui vont cibler les cellules corticotropes de l'antéhypophyse stimulant la libération d'ACTH (Adreno-Cortico-Trophin Hormone). L'ACTH à son tour va cibler le cortex surrénalien résultant en une sécrétion de nombreuses hormones du stress comme l'adrénaline, la noradrénaline (NA) et surtout les glucocorticoïdes (cortisol chez les humains). Ces hormones (CRH, cortisol, noradrénaline) vont médier une multitude de modifications comportementales et périphériques afin d'augmenter les chances de survie (c'est-à-dire permettre un retour rapide vers l'homéostasie) [547]. Ainsi, sur le plan comportemental, il y a une augmentation de la vigilance, de la concentration, une diminution du seuil de la douleur, une anorexie et une inhibition de la fonction reproductive. Au niveau périphérique, l'oxygène et les nutriments sont redirigés vers le SNC et les organes en souffrance (éventuelle) par l'accélération de la fréquence cardiaque, l'élévation de tension artérielle et par la néoglucogenèse [547].

Les effets du cortisol sont médiés par au moins deux récepteurs intracellulaires, le récepteur minéralcorticoïde (MR) type I possédant une haute affinité et le récepteur glucocorticoïde (GR) type II avec une faible affinité. Le cortisol (stéroïde liposoluble) diffuse facilement à travers les membranes lipidiques des cellules et se fixe sur ses récepteurs permettant leur translocation dans le noyau. Une fois dans le noyau les récepteurs activés interagissent avec d'autres facteurs de transcription ou bien se fixent sur des parties spécifiques de l'ADN promouvant l'expression de plusieurs gènes [544] [17]. Le fait que le MR et le GR soient disséminés dans la quasi-totalité des tissus et organes de l'organisme (y compris le cerveau) permet au cortisol d'induire ces nombreuses modifications comportementales et périphériques décrites plus haut.

Le cortisol se fixera également sur ces récepteurs au niveau du PVN et de l'antéhypophyse inhibant la sécrétion de CRH et d'ACTH. La régulation de l'axe HPA dépend fortement de ce mécanisme de rétrocontrôle par le cortisol pour atténuer l'activité de l'axe HPA [548] évitant ainsi une réponse démesurée de l'axe du stress [546].

Cette mobilisation importante des ressources cognitives et métaboliques de l'organisme, initiée par l'activation de l'axe HPA, devraient soit faciliter l'élimination de l'agent stressant (par exemple, éliminer une infection bactérienne par une prise en charge adéquate), soit produire une réponse adaptée qui va atténuer ou effacer le

caractère menaçant de l'agent stressueur (adaptation positive à un supérieur autoritaire au travail, par exemple) [545].

Lorsque l'organisme échoue dans sa tentative de contrôler l'agent stressueur, l'activation de l'axe HPA peut devenir exagérée et/ou prolongée suite à la perturbation du mécanisme de rétrocontrôle par le cortisol. L'hypercortisolémie chronique qui en découle agira sur les axes neuronaux et métaboliques vitaux et conduira au développement des pathologies métaboliques (diabète de type 2, HTA, obésité..) et neuropsychiatriques dont la bipolarité [545]. En effet les structures du cerveau impliquées dans la gestion du stress comme le cortex préfrontal, l'amygdale ou encore l'hippocampe, sont également impliquées dans les troubles bipolaires [541].

6.2.2.3.2 Causes probables de la dérégulation de l'axe HPA dans les troubles de l'humeur et dans la bipolarité

Une origine génétique à la dérégulation de l'axe HPA est suggérée par la Munich Vulnerability Study [549] qui a montré que des individus en bonne santé avec des antécédents familiaux de troubles de l'humeur avaient un axe HPA perturbé. De même, cette perturbation est retrouvée chez des adolescents en bonne santé bien avant l'apparition de la maladie [549]. Cependant ce niveau de preuve est trop faible pour conclure que les troubles de l'humeur sont favorisés par des mutations génétiques spécifiques agissant sur l'axe HPA.

Par contre de nombreuses études épidémiologiques et cliniques ont déjà établi un lien solide entre l'exposition à un stress chronique, la dérégulation de l'axe HPA qui s'en suit, et la susceptibilité aux maladies neuropsychiatriques [550].

En effet le risque de développer un trouble de l'humeur à l'âge adulte, dans un contexte d'abus et de négligences prolongées dans la petite enfance, pourrait être favorisé par une altération chronique de l'axe HPA. Des études animales vont dans le sens de ces observations en montrant que le stress de la séparation maternelle produisait une sécrétion anormale de CRH avec une plus grande vulnérabilité au stress à l'âge adulte associée à des troubles de l'apprentissage et de la mémoire [551].

Ces observations concernant l'impact de traumatismes précoces sur la vulnérabilité au stress ont également été largement documentées chez les humains [547, 551]. Par exemple des femmes non déprimées ayant subi des abus sexuels dans l'enfance présentaient une dérégulation de l'axe HPA associée à une vulnérabilité au stress social. D'autres études menées également chez l'homme ont montré que l'apparition d'un agent stressueur chronique, même à l'âge adulte, contribuait significativement à l'apparition d'un trouble de l'humeur [547]. Une étude menée chez des jumelles adultes a montré que dans 2/3 des cas, certaines situations stressantes de la vie (maladie, séparation, perte d'emploi..) étaient une cause indépendante de l'apparition

d'une dépression sévère (dans 1/3 des cas l'association entre situation de stress et dépression était non causale puisque les individus prédisposés génétiquement à la dépression se mettaient spontanément dans des situations à haut risque) [547].

Les études citées précédemment sont principalement axées sur la dépression qui reste mieux étudiée que la phase maniaque, cependant les épisodes maniaques ou dépressifs chez les BP possèdent des dysfonctionnements de l'axe HPA communs à ceux décrits dans la dépression sévère [541].

Une méta-analyse très récente incluant 19 études menées exclusivement chez des BP a montré une perturbation significative de l'axe HPA des bipolaires comparés aux non-bipolaires (contrôles). Une perturbation qui persiste après ajustement à l'état de l'humeur du patient et à son traitement (les antipsychotiques n'ayant pas été évalués). L'ampleur de cette dérégulation est probablement sous-estimée dans cette méta-analyse qui s'est basée sur des mesures statiques du cortisol matinal (cortisol salivaire ou cortisolémie) et non sur les tests test dynamiques beaucoup plus sensibles et spécifiques tels que la nouvelle variante du freinage à la dexaméthasone, le test dex/CRH. Ce dernier a montré une réponse du cortisol significativement plus élevée chez les bipolaires que chez les non-bipolaires lorsque les tests statiques se révélaient quant à eux non significatifs [549]. De plus ces perturbations de l'axe sont non seulement présentes en amont de la maladie mais persistent souvent dans les 3 phases de la maladie [541] à savoir la phase dépressive [541], maniaque/hypomaniaque [541], et euthymique [549]. Lors de cette dernière, une perturbation persistante de l'axe est pronostique d'une rechute aussi bien de la phase dépressive que maniaque [541].

La dérégulation de l'axe HPA et ses conséquences sur l'apparition de ces symptômes et comorbidités de la bipolarité est médiée essentiellement par l'hypercortisolémie chronique. En effet des études épidémiologiques menées sur des centaines de milliers de patients traités par corticothérapie (hypercortisolémie exogène) pour des troubles non psychiatriques ont montré une augmentation significative de troubles maniaco-dépressifs, de troubles anxieux et de tentatives de suicides parmi les patients traités [552]. Ces troubles, également présents dans la maladie de Cushing (hypercortisolémie endogène) sont réversible après ablation des surrénales et retour à une cortisolémie normale [553].

6.3.2.3.3 Mécanisme de la dérégulation de l'axe HPA secondaire au stress : pourquoi l'hypercortisolémie devient-elle toxique ?

Si la cause probable de la bipolarité (et de nombreuses autres maladies psychiatriques) se trouve dans l'interaction de multiples facteurs génétiques et environnementaux, les observations décrites plus haut soulignent l'importance du stress chronique comme facteur environnemental dans la dérégulation de l'axe HPA et la vulnérabilité aux manifestations maniaques ou dépressives qui s'en suivent [541,549]. Comme nous l'avons déjà mentionné, la régulation de l'axe HPA dépend

fortement du mécanisme de rétrocontrôle par le cortisol sur les neurones à CRH dans le PVN. Or lors d'un stress chronique, l'hypercortisolémie prolongée est à l'origine d'une diminution du nombre et de la fonctionnalité de ses propres récepteurs (les GR) au niveau du PVN, perpétuant ainsi l'hypersécrétion de CRH.

Ce mécanisme peut sembler paradoxal, mais en réalité, le bon fonctionnement des GR dépend du caractère circadien et pulsatile (une décharge toutes les 60 minutes dans des conditions physiologiques) de la sécrétion de cortisol par les surrénales [554]. Une sécrétion en continue de cortisol lors d'un stress chronique inhibe l'activité des GR au niveau des neurones à CRH et par la même sa capacité à exercer un rétrocontrôle efficace sur la sécrétion de CRH. On parle alors de résistance au cortisol [554].

Cette résistance au cortisol longtemps mal comprise semble avoir des origines épigénétiques. Le terme épigénétique s'utilise lorsqu'une altération moléculaire influence l'expression d'un gène et non la séquence ADN propre de ce gène. Ces altérations se font le plus souvent par la méthylation localisée au niveau du promoteur du gène concerné. En général une hyperméthylation réduira l'expression du gène tandis qu'une hypométhylation augmentera son expression. Ces modifications qui auront un impact sur la physiologie et le comportement de l'être vivant, sont potentiellement réversibles [555]. Le GR est connu pour réguler la méthylation suite à son enclage au niveau des promoteurs de ses gènes cibles.

En effet, certaines études démontrent qu'un stress chronique ou l'administration de glucocorticoïdes exogènes vont altérer épigénétiquement le fonctionnement de certains gènes impliqués dans la résistance aux glucocorticoïdes. L'un de ces gènes est le FKBP5 qui code pour la protéine du même nom. La FKBP5 est une protéine qui régule l'activité du GR. Elle forme un complexe avec le GR inactif afin de réduire l'affinité des GR au cortisol. Un traumatisme de l'enfance (abus physique ou sexuel) va induire une perte de méthylation au niveau du promoteur du gène FKBP5, augmentant son expression, qui à son tour inhibera l'activité du GR et contribuera à la résistance aux glucocorticoïdes. Cette hypométhylation reste stable avec le temps et elle est présente à l'âge adulte [547]. De même une hyperméthylation au niveau du promoteur du gène NR3C1 (codant pour le GR) réduit l'expression des GR. En effet des échantillons de tissu cérébraux post-mortem de suicidés et de plasma de patients avec des troubles de l'humeur révèlent que l'abus dans l'enfance augmentait la méthylation de l'ADN sur le promoteur NRC3C1 correspondant avec une expression réduite des GR [556,557]. Par ailleurs des souris soumises à un stress post-natal comme la séparation maternelle présentaient une hypométhylation au niveau du promoteur du gène de la CRH qui résulte en une surexpression de la sécrétion de CRH [558].

Ces études démontrent que l'hypercortisolémie chronique peut conduire à la résistance au cortisol suite à la sous-expression et/ou la dérégulation des GR. Une

fois l'axe HPA dérégulé par ce mécanisme, l'hypercortisolémie chronique pourra poursuivre son action délétère dans d'autres circuits du cerveau impliqués notamment dans la bipolarité. Ces actions délétères semblent également être le résultat, en partie, d'une résistance au cortisol. Brièvement, au niveau des différentes structures cérébrales, l'hyperactivation de l'amygdale, la réduction de volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal suite au stress chronique (résistance au cortisol) peuvent être médiés par une hypométhylation du promoteur FKBP5 [559] et par une hyperméthylation au niveau du promoteur du BDNF (brain-derived neurotrophic factor), une protéine possédant un rôle majeur dans la neuroplasticité [560]. Au niveau des principaux neurotransmetteurs, le stress chronique peut induire une hyperméthylation du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine le SLC6A4 conduisant à sa sous expression [561, 562]. Ce gène SLC6A4, régule la disponibilité de la sérotonine au niveau des synapses, il est impliqué dans régulation de l'émotion. La dérégulation du système dopaminergique mésocortical par hyperméthylation du gène de la tyrosine hydroxylase (enzyme qui catalyse la transformation de la tyrosine en L-dopa) est également médiée par le stress et les GR [563].

6.3.2.3.4 Comment l'inflammation chronique peut-elle exacerber le dysfonctionnement de l'axe HPA du bipolaire ?

Le facteur environnemental majeur susceptible d'augmenter le risque de développer un trouble bipolaire à l'adolescence ou à l'âge adulte semble donc être l'exposition à un stress chronique dans l'enfance, la petite enfance voire la période périnatale [554, 541, 564]. Ce stress conduit à une dérégulation de l'axe HPA avec une hypercortisolémie chronique qui aura un impact délétère aussi bien sur le système des monoamines (5-HT, dopamine) que sur la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe de l'amygdale et du cortex préfrontal (entre autres) rendant les individus prédisposés, plus susceptible à développer la maladie [546, 541]. Ces altérations anatomiques et fonctionnelles rendent également les patients bipolaires plus vulnérables aux nouveaux agents stressseurs subis à l'adolescence ou à l'âge adulte [541]. Par exemple la peur potentielle que peut engendrer un nouvel agent stressseur sera non seulement interprétée de manière exagérée à cause d'une hyperactivation de l'amygdale [541] mais ne trouvera pas non plus de réponse adaptée à cause des anomalies du cortex préfrontal (ou 'hypofrontalité'). Ces structures corticolimbiques, dans l'incapacité d'atténuer l'activité de l'axe HPA [565], perpétuent ainsi la situation de stress. Ce dernier aggravera non seulement la fréquence et l'intensité des symptômes de la bipolarité mais rendra les patients plus résistants aux traitements et plus vulnérables aux comorbidités telles que les troubles anxieux ou l'addiction [541].

Dans des conditions basales (hors stress) le système immunitaire détruit, dilue ou encore séquestre les agents toxiques présents dans l'organisme (infectieux ou pas). Les cellules inflammatoires, issues de la circulation (monocytes, neutrophiles, lymphocytes) ou localement (cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages), une

fois activées par l'agent toxique (antigène), sécrètent des cytokines et autres médiateurs de l'inflammation. Ceux-ci vont d'une part amplifier la réponse inflammatoire mais d'autre part activer l'axe HPA afin de stimuler la production de glucocorticoïdes pour leur rôle majeur dans l'immuno-modulation (principalement immunosuppresseurs) [566].

Lors d'un stress aigu inflammatoire (par exemple une infection) l'activité intense des cytokines va stimuler fortement l'axe HPA. Trois cytokines périphériques - le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 - sont principalement (mais pas exclusivement) impliquées dans l'activation de l'axe [567]. Le mécanisme possible du passage des cytokines dans le CNS a été décrit plus haut, mais ces cytokines peuvent activer l'axe HPA soit de manière directe, c'est à dire après avoir traversé la barrière hémato-encéphalique, soit de manière indirecte via des circuits neuronaux périphérique, principalement par le biais des fibres afférentes du nerf vague qui transmettent leur signal aux neurones du PVN [548]. Par exemple, les récepteurs à l'IL-1 β sont exprimés dans toutes les structures de l'axe, c'est à dire aussi bien au niveau des neurones à CRH et à ACTH ou encore au niveau des surrénales [548]. L'administration périphérique d' l'IL-1 β va activer rapidement l'axe HPA au niveau de l'hypothalamus [548], cette activation sera abolie par l'administration d'un antagoniste aux récepteurs de l'IL-1bêta. Par ailleurs, l'IL-6 élève le taux d'ACTH et de cortisol bien plus qu'une dose maximale de CRH exogène [568]. Ces expériences et bien d'autres [548, 565, 569] soulignent l'importance du rôle des cytokines inflammatoires dans l'activation de l'axe HPA et donc dans la réponse adaptée lors d'un stress aigu.

Par contre, lors d'un stress inflammatoire chronique, l'axe HPA peut être dérégulé de manière très significative. En effet la présence chronique de cytokines stimulera la sécrétion de CRH, d'ACTH suivie d'une hypercortisolémie chronique conduisant à une diminution progressive de l'activité des GR et donc au schéma classique de résistance au cortisol [544]. Ceci étant bien illustrée dans certaines maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme sévère, le SIDA ou encore l'ostéoarthrite dégénérative [567]. Mais, dans ce cas, cette résistance aux glucocorticoïdes n'est pas seulement médiée par l'hypercortisolémie mais par l'action directe de certaines cytokines inflammatoires [544]. Par exemple, l'IL-2 et l'IL-4 induisent ensemble une résistance aux glucocorticoïdes dans les lymphocytes T en diminuant significativement l'affinité des GR pour le cortisol [570]. De plus, dans l'inflammation, chez certains individus prédisposés génétiquement [567], l'activité des neurones à CRH peut être atténuée par un mécanisme qui impliquerait la substance P. Ce neuropeptide aux propriétés anti-inflammatoires sécrété durant l'inflammation est un inhibiteur de la CRH [567]. Cette hyposécrétion de CRH a son importance car, elle peut expliquer en partie les symptômes évoquant une dépression atypique (léthargie, hyperphagie, hypersomnie) dans les troubles de l'humeur, un état caractérisé par une hyposécrétion de CRH [567, 545]. Néanmoins l'hypoactivité de la

CRH est compensée par une stimulation excessive de l'AVP (arginine-vasopressine) qui perpétuera la sécrétion d'ACTH et donc de glucocorticoïdes.

Au final dans l'inflammation chronique, qu'elle soit associée à une hypo ou une hypersécrétion de CRH, il va persister une hypercortisolémie chronique ainsi qu'une résistance aux glucocorticoïdes [554, 567] associée au risque de développer un trouble de l'humeur tel que la bipolarité [549].

Une fois la maladie bipolaire diagnostiquée, l'interaction avec l'inflammation chronique devient plus complexe car cette dernière va agir sur un axe HPA (en principe) déjà perturbé. L'inflammation joue alors le rôle d'un nouvel agent stressueur. Il a été démontré, aussi bien chez le rat que chez humains, que l'exposition à un nouvel agent stressueur induit une sécrétion plus implorante de CRH, d'ACTH et de cortisol si l'axe HPA est déjà perturbé au préalable que s'il ne l'était pas [571]. On parle alors de «sensibilisation induite par le stress» plus connue sous le terme de vulnérabilité au stress. Par exemple, les rats soumis au froid pendant plusieurs jours ont vu l'activité de leur l'axe HPA significativement exacerbée lorsqu'ils ont été soumis à un nouvel agent stressueur tel que l'éther ou l'injection intrapéritonéale d'une solution saline. Ces rats, contrairement à ceux non exposé au froid chronique, étaient également plus résistants au rétrocontrôle négatif de l'axe par la prednisolone ce qui implique un mécanisme de résistance au glucocorticoïdes [572]. Plus spécifiquement, lorsque le nouvel agent stressueur se trouve être une cytokine inflammatoire la même sensibilisation de l'axe est observée. Une étude a montré que des rats exposés au préalable à un stress chronique de type électrochocs, et qui subissent un nouveau stress immunologique par l'injection d'une endotoxine (LPS), voient leur taux d'ACTH et de corticostérone s'élever significativement plus que chez les rats contrôles (pas d'électrochocs). A noter que l'axe HPA des rats choqués était déjà perturbé, comme on pouvait s'y attendre, avant la soumission à l'injection de LPS [572]. Une autre étude également menée chez des rats montre que ceux qui sont soumis à un stress initial par injection d'IL-1b et qui subissent 11 jours plus tard le même stress inflammatoire (IL-1-b) ont un taux d'ACTH et de corticostérone deux fois plus élevés que les rats n'ayant pas subi le stress initial [573]. Même constat lorsque l'expérience se fait avec une injection de TNF- α [572]. L'impact de cette sensibilisation de l'axe HPA induite par le stress de l'inflammation n'a pas été évalué directement dans la pathogenèse des troubles de l'humeur. Cependant comme nous l'avons déjà décrit, la sensibilisation de l'axe induite par d'autres agents stressueurs (psychologique, troubles du sommeil...) dans l'apparition, le risque de rechute et de comorbidités dans la maladie bipolaire est bien documenté [572, 541]. Dans ce scénario, l'inflammation, comme nouvel agent stressueur, peut clairement jouer un rôle toxique puisque il a été montré que les épisodes de bipolarité sont accompagnés par une activation de plusieurs composantes de l'immunité (CRP, IL-1, IL-2, TNF- α) et que cette inflammation est exacerbée durant la phase active par rapport à la phase de rémission [549].

6.3.2.4 Inflammation et activation de la microglie

6.3.2.4.1 Définitions et généralités sur la microglie

Le système nerveux central contient plusieurs milliards de cellules, parmi lesquelles on distingue deux types principaux : les neurones qui transmettent l'influx nerveux et les cellules gliales, qui assurent le soutien et la réparation des neurones, ainsi que de nombreux vaisseaux sanguins.

Les cellules gliales représentent une population qualitativement hétérogène et quantitativement importante du système nerveux central (SNC). Elles comprennent les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules NG2 (cellules exprimant le protéoglycane NG2) et les cellules microgliales. Ces cellules jouent un rôle important dans l'homéostasie cérébrale en maintenant les gradients ioniques qui permettent la propagation des potentiels d'actions, en pompant les excès de neurotransmetteurs libérés ou encore en assurant une fonction réparatrice lors de lésions ou d'infections [574].

Les 20 dernières années ont vu naître l'idée selon laquelle la glie pouvait prendre une part plus active dans le traitement de l'information dans le SNC. En effet, les cellules gliales expriment des récepteurs et des transporteurs membranaires leur permettant de suivre l'activité neuronale ; elles peuvent réaliser une forme d'intégration de cette activité et, enfin, libérer des médiateurs capables de moduler l'activité neuronale [574].

La microglie ou macrophages résidents du SNC orchestrent les réactions inflammatoires consécutives à des lésions du SNC ou à certaines maladies neurodégénératives, et influencent l'issue de ces pathologies [575, 576].

Des études de plus en plus nombreuses indiquent que la microglie pourrait aussi être impliquée dans des troubles psychiatriques [577, 578]. Ces observations suggèrent que ces cellules auraient des fonctions autres que celles attribuées classiquement à des cellules immunitaires, notamment en régulant le développement et l'activité des réseaux neuronaux et synaptiques.

6.3.2.4.2 Activation des cellules microgliales et modifications synaptiques

En tant que macrophages résidents du SNC, les cellules microgliales ont surtout été étudiées pour leurs rôles en conditions pathologiques. Elles sont très probablement impliquées dans toutes les pathologies cérébrales et sont souvent les premières à être mobilisées, dès l'apparition des premiers signes de la maladie.

On sait depuis longtemps que leur morphologie, caractérisée par un petit corps cellulaire et de fins prolongements en conditions physiologiques, évolue vers des formes moins ramifiées avec un corps cellulaire plus grand ou des formes

typiquement amiboïdes, lorsqu'elles sont mobilisées dans une pathologie [579]. Mais ces changements morphologiques ne représentent que la partie visible de l'iceberg. En effet, le recrutement des cellules microgliales en réponse à un message d'alerte s'accompagne d'une modification importante de leur phénotype, appelée activation microgliale, incluant des modifications d'expression de nombreuses protéines, la capacité à libérer de nombreux facteurs pro- et anti-inflammatoires, la capacité à se mouvoir, à phagocyter les débris cellulaires et à proliférer. Cette activation microgliale n'est pas un mécanisme en tout ou rien : elle est progressive et dépend du type de pathologie et du contexte dans lequel elle apparaît. Cette détection fine du changement de l'environnement permet à la microglie d'adopter de nombreux phénotypes dont dépendent les différentes fonctions de ces cellules [575, 576].

Les cellules microgliales peuvent être activées rapidement, ce qui est expliqué par les très nombreux récepteurs qu'elles expriment. Elles peuvent être activées soit de façon directe par les récepteurs de l'immunité innée (permettant la reconnaissance des pathogènes ainsi que du soi modifié par l'intermédiaire de récepteurs de la famille Toll ou des récepteurs au complément) mais aussi de façon indirecte par les cytokines pro-inflammatoires secrétées par d'autres cellules, en particulier par le TNF α , qui va entraîner la synthèse d'autres cytokines par la microglie comme le TNF- α ou l'IL-6 et qui contribuent donc à créer une cascade inflammatoire.

Ainsi la microglie oscille donc entre un état dit «désactivé», dans lequel son rôle est essentiellement celui de sentinelle du système nerveux central, et un état «activé» dans lequel elle sécrète des cytokines, des chémokines, du monoxyde d'azote (NO) et des radicaux libres qui induisent, maintiennent ou aggravent la dégénération neuronale.

En effet, sous leur forme activée, les microglies sont capables de sécréter tout un éventail de cytokines aussi bien pro qu'anti-inflammatoires, ou encore des facteurs cytotoxiques ou neurotrophiques. Il est usuel de mettre en balance 2 types d'activation microgliale, l'une (M1) pro-inflammatoire et l'autre (M2) anti-inflammatoire [575, 574]. La première est la voie d'activation «classique» du macrophage, en réponse à un stimulus inflammatoire, assurée par des cytokines de type Th1 (IFN-gamma, TNF- α) ou par le LPS. Le macrophage M1 produit des radicaux libres oxygénés et azotés et des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α) indispensables à la défense de l'organisme contre les pathogènes extérieurs. Cependant, ce processus de défense contre le «non-soi» se complique inévitablement de dommages collatéraux notamment d'une mort cellulaire.

Au contraire, les cytokines Th2 (IL-4, IL-13) induisent une activation macrophagique «alternative» dite M2, qui joue un rôle dans la réparation tissulaire ainsi que dans la neurogenèse [574, 575].

6.3.2.4.3 Fonctions de la microglie activée

i. Neurotoxicité et neuroprotection: le double rôle des facteurs solubles

En général, lors de changements pathologiques de l'homéostasie cérébrale, les cellules microgliales s'activent rapidement (macrophages M1 aussi appelés pro-inflammatoires) et libèrent une variété de facteurs pro-inflammatoires : TNF- α , l'IL-1 β , IL-12, IL-6, COX2, ROS, RNS, NO, glutamate, acide quinolinique, histamine, CCL2, CCL3,... [580, 581].

La libération de ces facteurs neurotoxiques provoque des dommages neuronaux à l'origine de la mort de ces cellules. Par exemple, dans un modèle de culture cellulaire mimant l'ischémie cérébrale, les neurones déprivés d'oxygène et de glucose libèrent du glutamate activant les cellules microgliales via des récepteurs métabotropiques [582]. L'activation microgliale déclenche la surproduction de TNF- α qui va amener les neurones à entrer en apoptose via une voie dépendante de caspase-3. Autre exemple, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les protéines beta-amyloïdes ou leurs précurseurs APP (amyloid precursor protein) activent les cellules microgliales qui en libérant du TNFalpha et IL-1beta déclenchent la mort neuronale [583].

Ainsi, dans un premier temps, la microglie adopte un phénotype d'activation classique ayant des effets neurotoxiques pour son environnement. Les cellules microgliales gardent ce phénotype pendant une période plus ou moins longue, puis évoluent vers un phénotype microglial activé anti-inflammatoire jouant un rôle dans la réparation et la reconstruction des tissus nerveux. Ce changement d'état d'activation est médiée par de nombreux facteurs tels que les cytokines antiinflammatoires IL4, IL-10, IL-13, et TGFbeta. Dans ces conditions, les cellules microgliales libèrent peu de facteurs pro-inflammatoires et de forte quantité de facteurs anti-inflammatoires et neurotrophiques. Les cellules microgliales visent à promouvoir la survie des cellules. Lorsque les cellules microgliales adoptent ce phénotype dé-activé, elles libèrent TGFbeta, TNF- α , NGF, BDNF, GDNF, IGF1,...

On peut noter que le TNF- α à forte concentration est neurotoxique alors qu'à faible dose il est neuroprotecteur [584].

Par ailleurs, les cellules microgliales ne sont pas les seules à s'activer lors de changements de l'homéostasie cérébrale et un dialogue cellulaire entre les cellules microgliales, les astrocytes, les oligodendrocytes et les neurones se met en place afin d'établir une réponse adaptée à la situation [585].

Cependant, l'activité microgliale n'est pas « manichéenne » et il existe une balance entre les activités pro et anti-inflammatoires lors de conditions pathologiques traduisant les effets neurotoxiques et neuroprotecteurs. La fine régulation des activités sécrétoires des cellules microgliales module la sévérité de l'inflammation ainsi que la réparation des tissus endommagés.

ii. Elimination des synapses affaiblies par le « synapse stripping »

Les cellules microgliales sont impliquées dans le remodelage synaptique dans le SNC adulte. Ces cellules ont des contacts sélectifs avec les synapses dans leur entourage [587]. Ces contacts intimes entre les cellules microgliales et les synapses suggèrent que les cellules microgliales seraient engagées dans le processus d'élimination des synapses de neurones endommagés appelé « synapse stripping » [588]. Ceci a en particulier été étudié au niveau des motoneurones du nerf facial après lésion de leurs axones [588].

iii. Modulation de l'activité synaptique

La microglie activée peut aussi influencer l'activité synaptique en libérant des médiateurs reconnus par les neurones. L'exemple le mieux caractérisé est celui de la douleur neuropathique et de l'influence de la microglie sur la transmission synaptique inhibitrice dans la moelle épinière. En effet, l'apparition de douleurs consécutives à la lésion de fibres nerveuses périphériques s'accompagne d'une activation microgliale dans la partie de la moelle épinière où sont traitées les informations sensorielles, la corne dorsale. Cette activation se caractérise en particulier par la mise en jeu d'un récepteur purinergique appelé P2X₄ [589, 590] qui est activé par l'adénosine triphosphate (ATP) libérée en excès dans les conditions pathologiques. L'activation de ce récepteur dans la microglie entraîne la production d'un facteur trophique, le BDNF (brain derived neurotrophic factor), qui se lie à son récepteur TrkB (Tropomyosin receptor kinase B) localisé sur la membrane des neurones de la corne dorsale. La mise en jeu de TrkB va induire un changement conséquent dans le fonctionnement des synapses inhibitrices de la corne dorsale, transformant ces jonctions en synapses excitatrices. L'hyperexcitabilité du réseau neuronal qui en résulte serait à l'origine des douleurs neuropathiques [591]. Le BDNF n'est qu'un des nombreux médiateurs qui peuvent être libérés par la microglie activée et influencer le devenir des neurones dans les conditions pathologiques (mort, survie), mais aussi de réguler l'activité synaptique via la mise en jeu de voies de signalisation spécifiques, dont certaines font intervenir un troisième partenaire. C'est le cas par exemple du TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) qui, dans certaines conditions pathologiques, pourrait exercer son influence sur les neurones de façon indirecte en activant son récepteur TNFR1 exprimé par d'autres cellules gliales, les astrocytes [592,593]. Comme les neurones, les astrocytes ont la capacité de libérer du glutamate qui peut avoir des effets neurotoxiques, mais qui peut aussi moduler l'activité neuronale [592].

iv. Transmission synaptique

L'activation des cellules microgliales aurait également une influence sur la transmission synaptique. En effet, la microglie activée pourrait également contrôler la transmission basale glutamatergique. Pascual et collaborateurs [594] ont montré que la stimulation des récepteurs TLR4 (Toll-like receptor 4) microgliaux induit indirectement une augmentation de la fréquence des événements synaptiques excitateurs dans l'hippocampe. En effet, l'activation du TLR4 microglial entraîne une libération d'ATP agissant au niveau de récepteurs astrocytaires. Les astrocytes

libèrent ensuite du glutamate qui se lie à un récepteur pré-synaptique modulant ainsi la fréquence de libération du glutamate synaptique.

Ainsi, via une modulation de la libération de glutamate par les astrocytes, l'activité des cellules microgliales contrôlent la neurotransmission glutamatergique.

Les cellules microgliales peuvent influencer également la neurotransmission inhibitrice.

Ainsi, en cas d'activation non contrôlée, il existera une agression neuronale non contrôlée. En effet la microglie activée secrète des cytokines inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 β lesquels peuvent, à un niveau supra physiologique, endommager directement les neurones.

6.3.2.4.4 Activation de la microglie dans le trouble bipolaire

Des études récentes ont montré une augmentation de l'activation microgliale chez les patients atteints d'un trouble bipolaire.

En effet une étude de Haarman et al. publiée en 2014 a montré une augmentation significative de l'activation microgliale et d'une neuroinflammation, dans l'hippocampe droit de patients bipolaires de type I comparés à des patients contrôles non bipolaires. D'autres études sont toutefois encore nécessaires pour corroborer cette hypothèse [598].

Les autres études menées sur le sujet sont des études post-mortem. Rao et al. [599] ont mis en évidence une augmentation significative des marqueurs d'excitotoxicité et de neuroinflammation dans le cortex frontal de patients atteints de trouble bipolaire. Ils ont en particulier montré une augmentation de l'activation de la cascade de l'IL-1R, témoin de l'activation microgliale dans le cortex frontal post mortem de patient BP. Cette même étude a mis en évidence une augmentation des marqueurs astrogliaux et microgliaux, autre preuve de l'activation de la microglie [599].

Toutefois une autre étude ayant évalué spécifiquement l'hyperactivation microgliale au niveau de la substance blanche préfrontal n'a pas retrouvé de différence significative chez les patients bipolaires comparé à des patients contrôles [600].

Enfin une autre étude menée par Hucher et al. a montré une hyperactivation microgliale sur les cerveaux de patients schizophrènes mais pas des bipolaires.

La théorie microgliale voudrait donc que l'activation des cellules de la microglie induise un remodelage synaptique à travers la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha et l'IL-1 β , impliquées dans des cascades d'apoptose neuronale [600].

Ainsi en cas d'activation microgliale prolongée, l'élagage synaptique et la mort neuronale pourraient être pathologiques, détruisant des voies neuronales

fonctionnelles et empêchant la formation de nouvelles voies, ce qui pourrait se manifester par des comportements mal adaptés, ou un fonctionnement cérébral sub-optimal comme dans le cas du trouble bipolaire, unipolaire ou d'autres troubles psychiatriques.

En conclusion : Même si l'activation microgiale et son rôle exact dans le trouble BP sont encore imparfaitement compris et nécessitent d'autres recherches un nombre croissant d'études [601, 602] suggèrent son implication dans la physiopathologie du trouble bipolaire. Les connaissances actuelles suggèrent que l'action microgiale et l'élagage synaptique qui en résulte pourraient être impliqués dans les altérations structurales et fonctionnelles observées dans les troubles psychiatriques chroniques et notamment dans le trouble bipolaire.

6.3.2.5 Inflammation et stress oxydatif

Il est aujourd'hui bien reconnu que les cellules immunitaires activées sont capables de produire une grande quantité de ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) et que les cytokines pro-inflammatoires peuvent entraîner la production de ROS par un nombre important de types cellulaires. A leur tour les ROS peuvent activer le facteur NFκB (nuclear factor-kappa B) et promouvoir la production de cytokines pro-inflammatoires.

Ainsi l'inflammation et le stress oxydatif sont des mécanismes physiopathologiques étroitement liés.

L'organisme humain produit continuellement, du fait des processus physiologiques de la respiration et du métabolisme cellulaire, des radicaux libres oxygénés qui constituent des formes activées d'oxygène [603].

Ces radicaux oxygénés sont susceptibles de réagir avec différents constituants cellulaires et sont directement impliqués dans les processus de vieillissement et de mort cellulaire [603]. Cette agression oxydative est contrecarrée par un système de défense anti-oxydant qui neutralise les radicaux libres et s'oppose ainsi aux processus d'altération cellulaire [604].

Les principaux agents oxydants (ROS) sont le radical hydroxyl, l'anion superoxyde, le monoxyde d'azote, les radicaux hydroxy-peroxydes et les radicaux alcoxyles.

Les défenses anti-oxydantes de l'organisme sont, quant à elles, constituées de deux systèmes [603, 604].

- Un système enzymatique : les superoxydes dismutases (SOD), les catalases (CAT), et les glutathions peroxydases (GSH-Px)
- Un système non enzymatique : le statut oxydant plasmatique total (TAS) représenté par le glutathion (le plus puissant anti-oxydant de l'organisme),

l'albumine, l'acide urique, la vitamine C ainsi que d'autres vitamines et oligo éléments.

Lorsque les défenses oxydatives, éventuellement abaissées, ne parviennent plus à compenser la production de radicaux libres éventuellement en excès, on parle de «stress oxydatif». Le stress oxydatif engendre de multiples dommages cellulaires par oxydation des protéines, de l'ADN et surtout par peroxydation des lipides.

Le stress oxydatif peut perturber les processus intracellulaires en changeant la conformation et la fonction de biomolécules comme la voie de signalisation des lipides.

Le SNC, de par sa consommation importante en oxygène, sa surface globale très étendue de membrane cellulaires (neurones et glie), de membranes neuronales riches en acides gras polyinsaturés qui constituent une cible privilégiée des radicaux libres, une organisation des réseaux et surfaces neuronales qui les exposent particulièrement à des attaques oxydatives et un taux relativement bas d'enzymes anti-oxydantes, représente un lieu privilégié pour le stress oxydatif [605].

On peut évaluer les effets du stress oxydatif sur le cerveau en post-mortem par diverses techniques dont le dosage des enzymes anti-oxydantes (dont le taux pourrait s'élever de façon compensatoire). Pour beaucoup d'auteurs, des anomalies périphériques caractéristiques du stress oxydatif (dont des anomalies au niveau des globules rouges par exemple) pourraient être des témoins d'un stress oxydatif central.

Mise en évidence du stress oxydatif chez le patient bipolaire :

Des altérations des enzymes antioxydantes ont été décrites dans le trouble bipolaire. Par exemple, Andrezza et collaborateurs [606] ont trouvé que l'activité de la superoxyde dismutase était augmentée au cours des phases maniaque et dépressive du trouble bipolaire, mais ne l'était pas pendant les périodes d'euthymie. Cela a été corroboré en partie par les travaux de Machado-Vieira et collaborateurs [607] qui ont retrouvé une activité augmentée de la superoxyde dismutase chez les patients non traités en phase maniaque du trouble bipolaire. L'activité de la catalase était diminuée chez les patients euthymiques [606] et augmentée chez les patients maniaques non traités [607].

Le traitement des patients bipolaires par des précurseurs du glutathion et piègeurs de radicaux libres, comme la N-acétyl-cystéine, réduit les symptômes dépressifs et améliore le fonctionnement et la qualité de vie [608].

Les études en post-mortem de patients bipolaires ont montré une diminution du glutathion dans le cortex préfrontal [609], des anomalies des mitochondries dans le cortex préfrontal [610] et des lésions de l'ADN dans le cortex préfrontal ainsi que de

l'ARN dans l'hippocampe [611]. Il a aussi été retrouvé une raréfaction des neurones et des cellules gliales dans certaines régions frontales et sous-corticales chez les patients bipolaires, raréfactions attribuées au stress oxydatif [605].

Par ailleurs, des études ont montré une augmentation de la peroxydation des lipides en lien avec le stress oxydatif et présente indépendamment de la phase de la maladie [606]. De plus, des taux élevés de peroxydation des lipides ont été retrouvés dans le cortex cingulaire de patients bipolaires [612]. Il est important de souligner le fait que les dommages oxydatifs des phospholipides membranaires peuvent conduire à la mort cellulaire [613]. L'altération des voies de signalisation intracellulaire dans la mitochondrie peut être associée à l'apoptose cellulaire en réponse au stress oxydatif [614]. L'accumulation des lésions oxydantes pourrait conduire à la mort cellulaire neuronale par apoptose ou par agrégation des protéines oxydées, ce qui pourrait résulter en un dysfonctionnement des mécanismes stabilisateurs de l'humeur.

Des études ont montré que des radicaux libres, comme l'oxyde nitrique (radical libre particulièrement réactif) et la 3-nitrotyrosine, étaient clairement augmentés chez les patients BP [615]. Par ailleurs le stress oxydatif joue un rôle clé dans l'induction des lésions de l'ADN, le dysfonctionnement endothélial et le raccourcissement des télomères [616]. Les patients bipolaires semblent présenter une augmentation de la fréquence des lésions de l'ADN comparativement aux sujets contrôles [617]. La fréquence des lésions de l'ADN est corrélée à la sévérité des symptômes dépressifs et maniaques. Les patients bipolaires en phases dépressive et euthymique ont un dysfonctionnement endothélial dû au stress oxydatif, ce qui peut augmenter le risque cardiovasculaire [618]. Le stress oxydatif est aussi impliqué dans l'accélération du raccourcissement des télomères [619]. Un raccourcissement accéléré des télomères a aussi été retrouvé chez des patients ayant un trouble bipolaire [1007].

6.3 ORIGINES POSSIBLES DE L'INFLAMMATION CHEZ LE PATIENT BIPOLAIRE

6.3.1 Sommeil et anomalies du rythme circadien

Les anomalies des rythmes circadiens et des cycles veilles/sommeil sont une des manifestations majeure du trouble bipolaire : les troubles du sommeil sont observés à un stade très précoce de la maladie, devenant de plus en plus fréquents au fil des récurrences et sont un des symptômes essentiels durant les stades thymiques et la rémission [620]. Par ailleurs le sommeil est un puissant régulateur de la fonction immunitaire en promouvant la réponse immunitaire adaptative [621]. Une privation prolongée de sommeil peut induire une réponse inflammatoire caractérisée par une augmentation du nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles, une augmentation des taux sériques de cytokines et de CRP [622].

6.3.2 Le stress

Une association entre les agents stressseurs et les récurrences a été retrouvée dans plusieurs études portant sur des patients atteints de trouble BP [623]. Les stress psychologiques pourraient activer la réponse inflammatoire dans le cerveau [624].

Une des mécanismes à travers lequel le stress psychosocial pourrait influencer les cascades inflammatoire centrale et périphérique serait coordonnée par le système nerveux autonome. En effet l'activation du système sympathique va entraîner la libération de noradrénaline et d'adrénaline et induire l'activation des récepteurs α et β adrénergiques situés sur les cellules immunitaires, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires [625].

6.3.3 Maladies auto immune

Le stimulus antigénique déclencheur pouvant être impliqué dans le trouble bipolaire est inconnu. On ne sait pas si la réponse immune reflète l'exposition à un seul antigène ou si elle fait partie d'une activation immunitaire plus générale. Plusieurs études ont suggéré que des processus auto immuns pourraient émerger avant le déclenchement du trouble bipoalire [626]. Par exemple, il existe une augmentation des pathologies auto immunes chez les apparentés sains de patients BP comme la sclérose en plaque, la thyroïdite, la colite ulcéreuse, le psoriasis, ou la polyarthrite rhumatoïde [626]. Pour l'instant des études cas-contrôles ont montré que les patients atteints de trouble BP présentaient une fréquence plus élevée de lupus érythémateux disséminé, de sclérose en plaque et de thyroïdite auto immune. On sait par ailleurs que la prévalence du diabète de type 1, maladie auto-immune, est plus importante chez les patients bipolaires par rapport à la population générale [628]. La présence d'anticorps antithyroïdien, même en l'absence d'anomalies hormonales, est retrouvée en excès chez les patients souffrant de trouble de l'humeur [627]. Par ailleurs une récente étude de cohorte a montré qu'un antécédent de syndrome de Guillain-Barré, de maladie de Crohn ou d'hépatite auto immune était associé à une

augmentation du risque de trouble BP, indépendamment du risque induit par les corticoïdes.

6.3.4 L'hypothèse retro-virale

Il est très peu probable que les infections virales puissent causer directement un trouble BP, mais elles pourraient conduire à une cascade d'évènement entraînant une dérégulation du système immunitaire et inflammatoire [629].

L'exposition pré natale à des virus, par exemple pendant des pics épidémiques pourrait augmenter le risque de développer des troubles affectifs chez les descendants de femmes enceintes durant ces périodes épidémiques, en particulier si l'exposition se produit durant le second trimestre de la grossesse [630]. Cette exposition virale prénatale pourrait conduire à l'activation de rétrovirus comme le HERV-W (Human Endogenous Retrovirus). Composants du génome humain, les HERV représentent 8% du génome et ont la particularité de se transmettre d'une génération à l'autre par les gamètes. (Ils possèdent une transcriptase inverse qui permet la transcription de l'ARN viral en molécule d'ADN «complémentaire» capable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Ces séquences d'ADN sont donc intégrées au génome humain).

La réactivation de ces séquences d'ADN restés silencieux peut être déclenchée par des agents environnementaux tels que le virus Influenza et se ferait au gré d'infections récentes comme en témoignent les études in vitro avec le virus Influenza. Ainsi l'activation de ces rétrovirus pourrait avoir lieu à un stade précoce du développement, durant la grossesse lors d'une infection maternelle par le virus Influenza. Ces rétrovirus pourraient aussi être réactivés plus tard dans la vie lors d'une primo infection à l'*Herpes Viridae* au début de l'âge adulte ou par les virus *Herpes Simplex* [631].

Or la famille des HERV-W code pour 3 types de protéines dont les protéines d'enveloppe de ce rétrovirus (HERV-W ENV) qui possèdent des propriétés pro-inflammatoire conduisant à l'état d'inflammation chronique pouvant induire une excitotoxicité et une neurotoxicité [632].

Cette potentielle cascade pathogénique pourrait être appliquée au trouble BP. En effet des études post mortem ont rapporté une expression plus marquée des ARNm des HERV-W dans le trouble BP comparé aux patients contrôles [633]. Par ailleurs des infections avec le virus *Herpes Simplex* de type 1 ont été associées à des déficits cognitifs chez des patients atteints de trouble BP [634].

6.3.5 Hypothèse génétique

La maladie BP est largement influencée par des facteurs génétiques. En effet la concordance de la maladie chez des jumeaux monozygotes est de 67% alors qu'elle est de 19% chez des jumeaux dizygotes [635]. Parmi les nombreux gènes candidats

potentiellement impliqué dans la maladie, plusieurs études ont étudié l'association entre maladie BP et polymorphismes des gènes codant pour des protéines de l'inflammation.

Deux études cas-contrôles ont mis en évidence une association entre trouble bipolaire et une variante rare sur le gène codant pour le TNF- α avec une adénine en position -308, associé à une augmentation de la production de TNF- α [636,637].

Toutefois cette association reste controversée puisque deux autres études cas-témoins n'ont pas confirmé cette association [638].

Concernant la famille des interleukines 1, seule 4 études cas-contrôles ont jusqu'à présent été menées et ont évalué son expression et ses polymorphismes chez les patients BP. Il apparaît que chez les patients BP, l'expression d'une variante du gène de l'IL-1 beta (variante -511 T) a été associée à une réduction du volume de la substance grise, en particulier dans le cortex préfrontal dorso latéral gauche, mettant en avant le rôle des mécanismes pro-inflammatoires dans les modifications structurelles du SNC retrouvées chez les patients bipolaires [639].

Deux autres études ont par ailleurs démontré que la présence de l'intron 2 du gène codant pour l'IL-1Ra (IL-1RN*2) conférait une susceptibilité au trouble BP et ce, en particulier, chez les patients avec une histoire familiale de maladie bipolaire [640]. Toutefois une troisième étude n'a pas confirmé ces résultats [641].

De façon intéressante, l'allèle IL-1RN*2 a été associée à une réponse inflammatoire plus intense et plus prolongée comparée à d'autres génotypes de l'IL-1RN sur des modèles humains.

Des études in vitro ont aussi montré que la présence de l'allèle IL-1RN*2 était associée à une production augmentée de IL-1 beta ainsi qu'à une baisse de la synthèse de l'IL-1Ra [642].

Par ailleurs 3 études cas-contrôles ont rapporté une association significative entre trouble BP et une variante rare du gène CCL2, caractérisé par la présence d'une adénine en position 2581 ; cette variante était associée à une augmentation de la synthèse de chemokine CCL2/MCP-1 (impliqué dans le recrutement des monocytes et la mémoire des cellules T et des cellules dendritiques aux sites d'inflammations) [643].

Malgré ces différentes études montrant des associations entre maladie BP et gènes impliqués dans l'immunité, aucune de ces associations n'a jusqu'alors été confirmée par des méta-analyses [644].

En s'intéressant aux modifications du transcriptome, Padmos et al [645] ont eux montré que les monocytes de patients atteints de trouble bipolaire ainsi que ceux de

leur descendance présentait une hyperexpression de l'ARN m codant pour les cytokines et en particulier le TNF α , l'IL-1 β , l'IL-6 et le CCL2.

6.3.6 Obésité (voir chapitre 9)

6.4 TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES

6.4.1 Effet anti-inflammatoire des traitements habituels utilisés dans la prise en charge du trouble BP

De plus en plus d'arguments suggèrent que les traitements utilisés dans la prise en charge du trouble BP pourraient interférer avec les marqueurs inflammatoires. Un des mécanismes potentiels des traitements du trouble bipolaire pourrait être lié à leur effet anti-inflammatoire potentiel [646].

Les études sur les médicaments **stabilisateurs de l'humeur** comme le lithium et le divalproate de sodium ont montré notamment :

- leur capacité à réduire la dégradation de l'acide arachidonique en eicosanoïdes inflammatoires comme les prostaglandines E2 et à inhiber spécifiquement la COX 2 ou COX 1 dans le cerveau de rats [647].
- chez des volontaires sains, le lithium était associé avec une diminution significative des taux de cytokines [648]
- des études sur des patients bipolaires ou unipolaires sous lithium ont montré une normalisation des paramètres immunitaires [649]
- les stabilisateurs de l'humeur comme le lithium bloquent l'activité in vivo de la PLA 2 dans le cerveau et préviennent la production excessive de prostaglandines inflammatoires.
- que la production d'IL-6 était réprimée chez des patients BP traités par divalproate de sodium et lithium, alors que son niveau était plus élevé chez les patients non traités [650]
- De plus, un traitement par lithium chez des sujets sains induit un switch de la réponse Th1 vers Th2, atténue les rejets liés à la transplantation [652] et modifie l'expression de la maladie chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique [653].

Enfin une étude animale récente a montré que dans des cellules gliales de rat en état inflammatoire l'administration de lithium était associée à une diminution des médiateurs de l'inflammation comme le TNF α , l'IL-1 β , la PGE2, le NO et l'enzyme cyclo-oxygénase [654].

Par ailleurs, l'effet des médicaments stabilisateurs de l'humeur sur les paramètres de l'inflammation apparaît plus important chez les patients répondeurs que chez les patients non répondeurs [651].

Les antidépresseurs ont montré dans des modèles pré-cliniques qu'ils étaient associés à une réduction du TNF- α et de l'IL-6 et des symptômes dépressifs après administration de LPS [655]. Toutefois ces résultats apparaissent encore controversés puisque de nombreuses études cliniques ne montrent pas d'effet anti-inflammatoire, voire certaines études retrouvent un rôle pro-inflammatoire des antidépresseurs, en particulier lors de l'utilisation chronique sur des modèles animaux [656]. De plus les preuves montrent que l'effet anti-inflammatoire des antidépresseurs pourrait être minime et transitoire et donc qu'il ne peut pas être considéré comme un agent anti-inflammatoire.

Les agents antipsychotiques, aujourd'hui utilisés de façon usuelle dans le traitement du trouble BP, ont aussi été identifiés comme exerçant un effet anti-inflammatoire. Mécaniquement, les antipsychotiques atypiques antagonisent les récepteurs à la sérotonine et à la dopamine (récepteurs D2), lesquels sont couplés avec la cPLA 2 [657]. Ce couplage permet aux antipsychotiques atypiques de réduire l'activité de la cPLA 2 et ainsi de contribuer à la diminution du PGE 2, du TNF α , et de l'IL-6, comme cela a été montré sur des modèles animaux [658]. Ces effets anti-inflammatoires n'ont pas encore été confirmés chez l'homme, toutefois ces modèles animaux suggèrent fortement que les antipsychotiques atypiques pourraient avoir un effet anti-inflammatoire.

En conclusion : Il existe des preuves pré-cliniques et cliniques croissantes qui mettent en évidence le rôle anti-inflammatoire des stabilisateurs de l'humeur, des antipsychotiques et de l'électroconvulsivothérapie (ECT), ce qui pourrait jouer un rôle dans leur efficacité.

6.4.2 Les traitements spécifiquement anti-inflammatoires.

En dehors des traitements conventionnels employés de façon usuelle dans le traitement du trouble bipolaire, de nouveaux traitements visant à exercer spécifiquement une action inflammatoire sont à présent testés.

6.4.2.1 Acide acetylsalicylique

L'acide acetylsalicylique (ASA), un des plus vieux médicaments, est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui inhibe de façon irréversible la COX 1 et COX 2, diminuant ainsi les niveaux de prostaglandine et de thromboxane entraînant de ce fait une diminution des taux de TNF- α et d'IL-6 [659].

Berk et al. ont récemment passé en revue le rôle potentiel de l'ASA dans des maladies mentales à partir d'études menées de 1996 à 2012 et ont montré le rôle potentiel de l'ASA dans le traitement de la dépression, du trouble BP, de la schizophrénie et de la maladie d'Alzheimer [660]. Dans une étude rétrospective menée sur 5556 hommes âgés de 69 à 87 ans, l'arrêt de l'ASA était à l'origine d'une

augmentation des scores de dépression [661]. Par ailleurs, un traitement de 4 semaines d'ASA en association avec un traitement classique par ISRS permettait d'induire un taux de rémission plus élevé de la dépression comparé aux patients traités par ISRS en monothérapie [662]. Enfin dans une étude rétrospective menée sur 5145 patients BP recevant du lithium, les patients recevant de l'ASA présentait une diminution de l'incidence de modification du traitement (augmentation des doses, changement ou ajout d'un autre agent) [663].

Une étude randomisée contrôlée évaluant l'efficacité de l'ASA dans le traitement du trouble BP est actuellement en cours [664].

6.4.2.2 Celecoxib

Le Celecoxib est un autre anti inflammatoire fréquemment investigué dans le traitement des troubles de l'humeur. Le Celecoxib est un inhibiteur sélectif de la COX 2 qui inhibe la production de prostaglandine ce qui aboutit à une réduction des taux de cytokines [665]. Le Celecoxib a initialement été étudié comme un traitement adjuvant aux traditionnels traitements des troubles de l'humeur. En effet, plusieurs études ont montré que l'addition de Celecoxib aux traitements antidépresseurs augmentait l'efficacité thérapeutique et diminuait les taux sérique d'IL-6 et d'IL-1 beta [666]. Par ailleurs une étude évaluant l'efficacité du Celecoxib comme traitement adjuvant dans le traitement de patients BP présentant un épisode dépressif ou un épisode mixte a montré une amélioration symptomatique plus grande comparée au traitement traditionnel seul [667]. Toutefois ces résultats restent encore controversés car certaines études ont montré que le Celecoxib pourrait augmenter la neuro-inflammation et augmenter le risque cardiovasculaire avec pour conséquence qu'il devrait être évité dans le traitement des troubles de l'humeur [668]. De plus ample recherches sont par conséquent encore nécessaires.

6.4.2.3 Minocycline

La minocycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines connue pour avoir un effet anti-inflammatoire, anti-oxydant, anti-glutaminergique et neuro-protecteur [669]. Soczynska et al. ont passé en revue les mécanismes d'action et les résultats des données cliniques et précliniques existantes concernant l'utilisation de la minocycline dans le traitement de la dépression [670]. Ils ont montré que la minocycline semblait avoir un potentiel important dans le traitement des troubles de l'humeur en agissant simultanément sur différentes voies de la dépression. Des études cliniques de plus grande envergure sont encore nécessaires pour confirmer cette efficacité potentielle.

Notons que la doxycycline, un autre antibiotique de la famille des tétracyclines semble aussi prometteur puisque de récentes données précliniques ont montré chez le rat l'amélioration d'une dépression induite par le LPS [671].

6.4.2.4 Agents Anti TNF

Le TNF- α est une des cytokines clés dans l'induction des symptômes thymiques. Des agents anti TNF α , tel que l'Etanercept ou l'Infliximab ont été étudiés pour leur efficacité dans le traitement des troubles de l'humeur. Ainsi l'effet antidépresseur de l'Etanercept a été mis en évidence durant des traitements du psoriasis, montrant que les patients traités par Etanercept présentaient des scores de dépressions plus faibles que les patients contrôles ayant reçu un placebo [672, 673]. Par ailleurs ces études ont montré que l'impact du traitement sur l'humeur était indépendant de l'effet sur la sévérité du psoriasis [672, 673].

L'Infliximab, un anticorps monoclonal ciblant le TNF α , a aussi montré des effets significatifs sur l'humeur chez des patients traités pour des maladies inflammatoires. Raison et al en 2013 ont montré que l'Infliximab chez des individus présentant des taux élevés de marqueurs inflammatoires (TNF- α et CRP) mais en bonne santé avait un effet antidépresseur mais n'avait pas d'effet sur l'humeur des patients présentant des taux normaux de CRP et de TNF- α [674].

Toutefois un des principaux facteurs limitant l'utilisation des inhibiteurs du TNF- α est l'important risque infectieux auquel il expose. Même si le risque infectieux est un risque théorique pour tous les anti-inflammatoires, il a été montré que celui-ci était particulièrement important chez les patients traités par anti-TNF- α [675].

6.4.2.5 Omega 3 polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés oméga 3 sont des acides gras qui ne sont pas synthétisés de façon endogène [676]. Ils sont connus pour exercer un effet anti-inflammatoire en rentrant en compétition avec les AA (acide aminés) pour les enzymes COX, conduisant à une diminution des niveaux de PGE2 et en conséquence entraînant une baisse des taux de cytokines pro-inflammatoires [677].

Par ailleurs, au Japon où leur taux dans l'alimentation sont très élevés (poisson crus), l'incidence des troubles de l'humeur est parmi les plus faibles au monde [678]. Ainsi les études épidémiologiques, pré-cliniques et cliniques ont pu montrer un effet antidépresseur des omégas 3 avec une excellente tolérance du traitement [679]. Par ailleurs il a été montré que les omégas 3 permettaient une augmentation de l'efficacité clinique quand ils étaient utilisés comme traitement adjuvant à une thérapie standard dans le cadre d'un traitement de la dépression unipolaire et du trouble BP [680].

6.4.2.6 Les statines

Les statines ont des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes potentielles qui sont supposées contribuer à leur efficacité dans la protection contre les maladies cardiovasculaires. Il y a un argument épidémiologique en faveur du fait que les statines pourraient réduire le risque de développement de la dépression. Pasco et collaborateurs [681] ont montré que dans une cohorte d'individus qui étaient traités

par des statines, il y avait une réduction de presque 80% du risque de développer un épisode dépressif de novo sur une période de dix années de suivi [681]. Ceci a été confirmé par Stafford et Berk [682] qui ont montré une réduction comparable du risque de développer une dépression sur une période de suivi de neuf mois dans une cohorte d'individus qui avaient eu une intervention chirurgicale pour une maladie cardiovasculaire et chez lesquels des statines avaient été prescrites, comparativement à des individus qui n'avaient pas reçu de statines [682].

CONCLUSION DU CHAPITRE INFLAMMATION ET TROUBLE BIPOLAIRE

Une pléthore d'études supporte l'hypothèse selon laquelle l'inflammation jouerait un rôle dans la physiopathologie des troubles psychiatriques majeurs et en particulier des troubles bipolaires, via notamment une dérégulation de l'axe HPA, du métabolisme des neurotransmetteurs, d'une activation de la microglie ou encore d'une augmentation du stress oxydatif. Ceci permet de penser que les médiateurs de l'inflammation peuvent constituer une nouvelle cible pour de nouvelles thérapies dans le domaine des troubles de l'humeur.

Parmi toutes les personnes atteintes de troubles thymiques seules certaines semblent présenter les stigmates de l'inflammation. Aussi, l'identification, par les biomarqueurs, de sous types de troubles de l'humeur chez lesquels les facteurs inflammatoires sont élevés est intéressante pour la compréhension de la physiopathologie de ce trouble mais aussi pour la conduite d'un traitement plus efficace.

Chapitre 7

Inflammation et obésité

7.1 INTRODUCTION

7.2 L'INFLAMMATION SYSTEMATIQUE ASSOCIEE A L'OBESITE

7.3 ORIGINE DE L'INFLAMMATION DANS L'OBESITE

7.3.1 Le tissu adipeux comme source d'inflammation

7.3.1.1 Descriptions des principales adipokines

7.3.1.2 Les relations entre l'inflammation du tissu adipeux et l'inflammation circulante

7.3.2 Rôle du microbiote intestinal

7.4 L'INFLAMMATION IMPLIQUEE DANS DE NOMBREUSES COMORBIDITES SOMATIQUES DE L'OBESITE

7.4.1 Diabète

7.4.2 Processus athérogène

7.5 L'INFLAMMATION DE L'OBESITE SERAIT AUSSI IMPLIQUEE DANS LA GENESE ET L'AGGRAVATION DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

7.1 INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans le cadre d'une réponse physiologique, l'inflammation est un mécanisme de défense qui protège l'organisme d'un traumatisme ou d'une infection. Cette inflammation est une réponse coordonnée qui est caractérisée par un pic de sécrétion de molécules inflammatoires permettant la résolution de cette infection ou de ce traumatisme puis un retour à une situation physiologique.

Cependant, le maintien de cette réponse inflammatoire pourrait être délétère pour l'organisme. L'obésité est aujourd'hui considérée comme une maladie inflammatoire caractérisée par une inflammation de bas grade au niveau systémique et tissulaire [1008]. En effet, de nombreuses études mettent en évidence les effets néfastes de cette inflammation chronique, qui est notamment associée au développement de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2 et l'athérosclérose mais aussi des comorbidités neuropsychiatriques [9].

7.2 L'INFLAMMATION SYSTEMIQUE ASSOCIEE A L'OBESITE

L'obésité se caractérise par un état inflammatoire chronique à bas bruit, qui se traduit par des concentrations de facteurs inflammatoires dans la circulation sanguine légèrement supérieurs aux taux observés chez des sujets non obèses. Ainsi, des patients obèses ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) présentent des taux de CRP plus élevés que des individus avec un poids normal [685].

Ces concentrations de CRP sont corrélées à l'IMC, ainsi qu'au ratio taille/hanche (reflétant l'adiposité viscérale) [685]. D'autres études plus récentes ont confirmé la relation de l'obésité ou des mesures d'adiposité avec les concentrations circulantes d'autres facteurs inflammatoires. Par exemple, en plus de la CRP, les taux de cytokines inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IL-6, mais aussi de leptine, sont augmentés en situation d'obésité [686]. Des concentrations de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-1ra, ont également été retrouvées supérieures chez les patients obèses [687]. Ce résultat peut paraître étonnant, mais la production de cytokines anti-inflammatoires étant stimulée par les cytokines inflammatoires, la concentration d'IL-1ra pourrait refléter l'état inflammatoire du patient obèse.

L'association des mesures d'adiposité avec l'état inflammatoire circulant apparaît davantage pour les mesures d'adiposité viscérale, telles que le tour de taille ou le ratio taille/hanche, que pour les mesures d'adiposité globale (IMC) [688, 689]. Il est intéressant de noter que cet état inflammatoire chronique à bas bruit s'accompagne d'une altération de la réponse immunitaire [690].

7.3 ORIGINE DE L'INFLAMMATION DANS L'OBESITE

7.3.1 Le tissu adipeux comme source d'inflammation

L'hypothèse de l'implication du tissu adipeux dans l'inflammation à bas bruit circulante associée à l'obésité a largement été étudiée lors de ces vingt dernières années à commencer par Hotamisligil, dans les années 1990. Grâce à des modèles d'obésité chez la souris puis chez l'homme, cet auteur a montré que l'expression du TNF- α était augmentée dans le tissu adipeux de l'individu obèse [691]. De plus, la réduction de poids chez les patients obèses était associée à une diminution de l'expression du TNF- α dans le tissu adipeux [692]. Ces résultats ont été confirmés par la suite pour d'autres facteurs inflammatoires. Ainsi, l'expression de facteurs inflammatoires (IL-6, SAA ou sérum amyloïde A) est augmentée dans le tissu adipeux sous-cutané des patients obèses, et la perte de poids permet de diminuer cette expression [693]. De plus, il a été montré que la perte de poids s'accompagne d'une amélioration du profil inflammatoire dans le tissu adipeux sous-cutané des patients obèses.

Une partie de l'inflammation du tissu adipeux proviendrait des adipocytes. En effet, les adipocytes ont la capacité de produire et de sécréter diverses protéines, regroupées sous le terme «adipokines» ou «adipocytokines». Parmi ces adipokines, on retrouve notamment la leptine, certaines cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α , et d'autres facteurs inflammatoires tels que la protéine SAA ou le MCP1 (ou monocyte chemoattractant protein 1) [696] ou encore des molécules chemo-attractantes comme la CCL2 et la CCL5. Bien que la leptine ait du mal à remplir parfaitement son rôle anorexigène chez les patients obèses en raison du développement d'une résistance centrale à la leptine [697], elle possède d'autres rôles. Elle peut notamment influencer le système endocrinien ainsi que le système immunitaire [698]. Elle fait en effet partie de la famille de l'IL-6 et elle a la capacité d'activer la production de cytokines par les lymphocytes [699].

En plus des adipocytes, le tissu adipeux contient des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules immunitaires comme les macrophages. Alors que la leptine serait principalement produite par les adipocytes, les cytokines proviendraient principalement des cellules non adipeuses, contenu dans la fraction stroma-vasculaire [694], ce qui suggère l'implication des macrophages dans l'état inflammatoire du tissu adipeux.

L'obésité est en effet associée à une accumulation de macrophages dans le tissu adipeux [700]. Ces macrophages sont recrutés lors de la prise de poids qui induit une modification de la fonction des adipocytes, engendrant une augmentation de la production de facteurs inflammatoires, tels que le MCP1 ou la leptine. Ces facteurs inflammatoires induisent alors le recrutement des macrophages dans le tissu adipeux [701].

Les macrophages recrutés et activés vont à leur tour sécréter des facteurs inflammatoires, et favoriser l'instauration d'un « cercle vicieux » facilitant de nouveau le recrutement de macrophages, la production de facteurs inflammatoires et l'altération de la fonction des adipocytes [702].

Le profil des macrophages chez les individus obèses est également modifié vers un profil plus inflammatoire. Ainsi, la mise en place d'un régime obésogène chez la souris entraîne une augmentation du ratio macrophages M1 (inflammatoires) / macrophages M2 (anti-inflammatoires) dans le tissu adipeux, probablement en raison d'une augmentation du recrutement des macrophages M1 [703]. De plus, les macrophages M2 du tissu adipeux auraient également la capacité de produire des cytokines inflammatoires, comme l'IL-6, le TNF- α ou le MCP1 [704]. Le déséquilibre dans le ratio M1 / M2 pourrait être réduit consécutivement à la perte de poids, qui s'accompagne d'une réduction du nombre de macrophages M1 et d'une augmentation du nombre de macrophages M2 [705].

Au cours de ces dernières années, l'implication des lymphocytes dans l'inflammation du tissu adipeux en condition d'obésité a également été suggérée [706]. Plusieurs études ont montré qu'un régime obésogène chez la souris entraîne une infiltration de lymphocytes dans le tissu adipeux, particulièrement de lymphocytes Th1 et cytotoxiques [707]. L'infiltration des lymphocytes dans le tissu adipeux précéderait le recrutement des macrophages et pourrait donc y participer. Chez l'homme, l'expression des marqueurs des lymphocytes Th1 a récemment été associée à l'expression de facteurs inflammatoires dans le tissu adipeux sous-cutané, alors que l'expression des marqueurs des lymphocytes Th2 était négativement corrélée à l'inflammation [708]. Contrairement aux lymphocytes Th1, le nombre de lymphocytes T régulateurs (qui inhibent la prolifération des autres lymphocytes T) serait diminué dans le tissu adipeux en condition d'obésité [709]. Un résultat contraire a cependant été trouvé dans une autre étude [710]. Le rôle des lymphocytes T dans l'état inflammatoire du tissu adipeux reste donc à préciser.

Toutes ces modifications participent à la mise en place de l'inflammation du tissu adipeux.

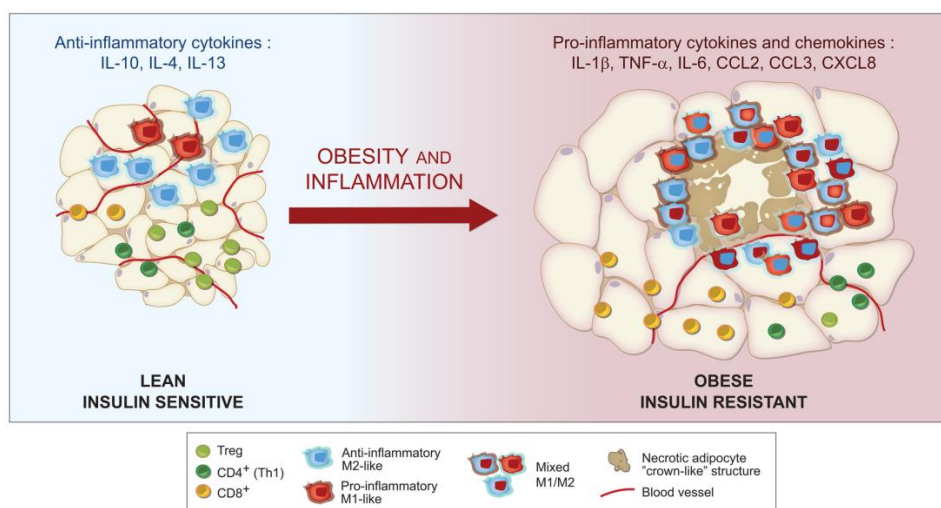


Figure 8. D'après Shu et al, 2012 [1008]
L'obésité induit un état inflammatoire et un changement dans la composition des cellules du système immunitaire dans le tissu adipeux.

7.3.1.1 Description des principales adipokines

7.3.1.1.1 *TNF- α*

Le **TNF- α** a été la première cytokine inflammatoire dont l'expression et la sécrétion ont été localisées dans le tissu adipeux blanc. En effet, l'expression de l'ARNm du TNF- α est fortement augmentée dans ce tissu, dans des modèles d'obésité chez la souris [711].

Le TNF- α semble être impliqué dans le développement de l'insulino-résistance. En effet il a été montré que les taux élevés de TNF- α étaient corrélés positivement à l'insulinémie.

De plus le TNF- α est impliqué dans la synthèse, la sécrétion et l'action d'autres cytokines dont l'IL-6 et la protéine C réactive [714].

7.3.1.1.2 *IL-6*

L'IL-6 est l'autre cytokine inflammatoire majeure exprimée par les adipocytes dans une situation d'obésité. Bien qu'elle ait des actions locales au niveau du tissu adipeux, l'IL-6 est fortement libérée dans la circulation sanguine. En effet plusieurs études ont montré que les taux circulants d'IL-6 sont augmentés chez les patients obèses et corrélés à leur indice de masse corporelle [IMC] [715]. La découverte de récepteurs de l'IL-6 au sein de l'hypothalamus chez la souris a permis de suggérer que l'IL-6 puisse avoir une action centrale directe dans la régulation de la balance énergétique, en relayant les informations en provenance des adipocytes vers l'hypothalamus.

Parmi ses effets, l'IL-6 est un des facteurs importants du contrôle de la production de CRP. Des travaux chez l'homme ont mis en évidence une relation positive entre les quantités d'IL-6 dans le tissu adipeux, les concentrations circulantes d'IL-6 et celles de CRP [716].

D'autres paramètres métaboliques comme la sensibilité à l'insuline sont également corrélée aux concentrations circulantes d'IL-6 [717]

L'IL-6 est aussi capable de stimuler l'axe corticotrope et augmente les concentrations circulantes en de triglycérides et de glucose.

7.3.1.1.3 Adiponectine

L'adiponectine est un gros polypeptide de 247 acides aminés. Sa concentration plasmatique est diminuée en cas d'hypertrophie du tissu adipeux (surpoids, obésité, notamment androïde). Elle est plus basse si l'obésité est associée à un diabète de type 2. La concentration plasmatique d'adiponectine est inversement proportionnelle à la masse grasse, mais positivement corrélé à la sensibilité à l'insuline. La réduction pondérale chez le sujet obese résistant à l'insuline améliore la sensibilité à l'insuline et s'accompagne d'une augmentation de la concentration sanguine d'adiponectine [719].

L'administration d'adiponectine à des souris obèses améliore la glycémie et réduit le niveau d'acides gras libres plasmatiques et améliore l'insulino-sensibilité [719].

7.3.1.1.4 La résistine

La résistine est une adipocytokine de 114 acides aminés sécrétée par le tissu adipeux. Elle induit une insulino-résistance sévère chez la souris. Les taux circulants de résistine sont élevés chez les souris atteintes d'obésité génétique ou d'obésité induite par un régime riche en graisse. L'administration d'anticorps anti-résistine à des souris obèses ayant une résistance à l'insuline et une hyperglycémie améliore la sensibilité à l'insuline et corrige l'hyperglycémie. La résistine pourrait donc être un l'un des mécanismes par lequel l'obésité favorise le diabète de type 2 [724].

Il a aussi été mis en évidence que l'adipokine pro-inflammatoire, résistine, était impliquée dans la physiopathologie de l'insulino-résistance et du diabète de type 2 associé à l'obésité ainsi que dans l'arthrite sur des modèles animaux, suggérant la possibilité d'effets similaires chez l'homme [724].

La résistine «up-régule» l'expression du TNF- α et de l'IL-6 dans les cellules mononucléaires périphériques [724].

7.3.1.1.5 La leptine

Son action sera décrite ultérieurement

7.3.1.2 Les relations entre l'inflammation du tissu adipeux et l'inflammation circulante

Malgré les nombreuses données en faveur du rôle de l'état inflammatoire du tissu adipeux dans l'inflammation systémique chronique à bas bruit du sujet obèse, peu d'études ont associé l'expression des facteurs inflammatoires dans le tissu adipeux à leur concentration dans la circulation sanguine. Une étude a montré une relation significative entre la concentration de CRP circulante et l'expression d'IL-6, de TNF- α et de leptine dans le tissu adipeux sous-cutané de patients obèses [726]. De plus, les expressions de la protéine SAA et du MCP1 dans le tissu adipeux sous-cutané ont été associées avec leurs concentrations circulantes respectives [693]. Ici également, ces études se sont concentrées sur l'expression des facteurs inflammatoires dans le tissu adipeux sous-cutané et non dans le tissu adipeux viscéral. Une étude suggère cependant que la production d'IL-6 par le tissu adipeux viscéral pourrait être associée à l'inflammation circulante, c'est-à-dire aux concentrations de CRP [727]. Toutefois d'autres facteurs que le tissu adipeux pourrait contribuer à l'état inflammatoire à bas bruit associé à l'obésité. Ainsi, de récentes données suggèrent la possible implication du microbiote intestinal.

7.3.2 Rôle du microbiote intestinal

L'inflammation liée à l'obésité peut aussi être déclenchée par des pathogènes. Il existe en effet aujourd'hui des preuves de l'implication du microbiote intestinal dans l'inflammation liée à l'obésité. Chez des animaux obèses, la population du microbiote intestinal est altérée indépendamment des caractéristiques du régime alimentaire, notamment sous la forme d'une réduction des populations de bacteroidetes et bifidobacterium ensemble avec une augmentation des firmicutes, constituant un microbiote riche en LPS [728].

De plus un régime riche en graisse est aussi associé à une altération de la perméabilité intestinale conduisant à l'installation d'un état d'endotoxémie chronique de bas grade (présence de lipopolysaccharide LPS dans le sang), connu pour contribuer à l'inflammation liée à l'obésité à travers l'activation de macrophages systémiques via la liaison du LPS au TLR 4 (toll like receptor 4) [728].

De façon similaire, des données cliniques récentes chez des individus obèses indiquent une association significative entre les modifications du microbiote intestinal reflété par la diminution du ratio Bacteroides/firmicutes- et les marqueurs d'inflammation locale et systémique et l'amélioration documentée du profil du microbiote intestinal et des taux dans le sérum des marqueurs d'endotoxémie après perte de poids [9].

En conclusion : L'obésité qui résulte du dérèglement de la balance énergétique en faveur d'un stockage important d'énergie sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux, «désorganise» de manière importante l'homéostasie du tissu adipeux. L'accumulation excessive de lipides (TGs) dans les adipocytes se traduit par une

augmentation de leur taille (hypertrophie) mais également de leur nombre (hyperplasie) afin de subvenir au surplus de stockage.

Ces modifications se traduisent par un changement du profil sécrétoire des adipocytes, entraînant notamment la diminution de l'adiponectine, l'augmentation de cytokines (IL-6 et TNF alpha) ainsi que de molécules chemo-attractantes (CCL2 et CCL5).

Ceci va avoir comme conséquences :

- De modifier le phénotype des cellules immunitaires résidentes vers un phénotype pro-inflammatoire
- D'induire le recrutement de cellules immunitaires de la circulation, notamment les monocytes (qui se différencient en macrophages pro-inflammatoires dans le tissu adipeux).

Toutes ces modifications participent à la mise en place de l'inflammation du tissu adipeux contribuant à une augmentation de l'inflammation systémique par le relargage de molécules inflammatoires comme l'IL-1 beta et le TNF alpha, et s'associe à l'inflammation générée par les modifications du microbiote intestinal et l'augmentation de la perméabilité intestinale.

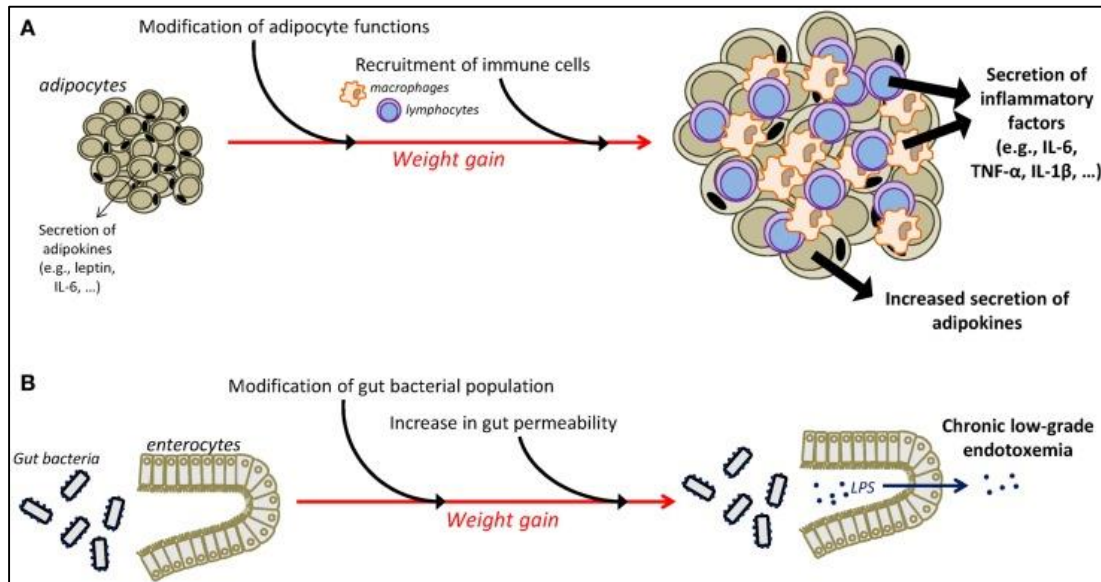
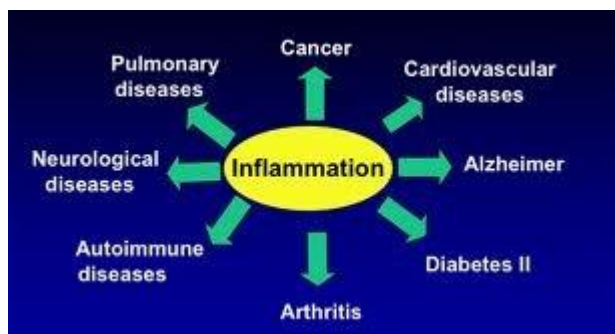


Figure 9. D'après Castanon et al. 2014 [9].

Inflammation systémique générée par l'inflammation du tissu adipeux associée à l'inflammation générée par la modification du microbiote intestinale et l'augmentation de la perméabilité intestinale

7.4 L'INFLAMMATION EST IMPLIQUEE DANS DE NOMBREUSES COMORBIDITES SOMATIQUES DE L'OBESITE

L'état inflammatoire chronique observé dans l'obésité, qui s'accompagne aussi de perturbations du système immunitaire, pourrait ainsi participer au développement de l'atteinte de nombreux organes. Ceci est à l'origine du syndrome métabolique, de l'athérosclérose, de l'augmentation de la sensibilité aux infections et aux maladies auto-immunes, ainsi que d'un certain nombre de cancers, tout ceci concourant à augmenter considérablement les risques de morbidité et de mortalité [731].



Schématiquement, comme nous l'avons vu, les cytokines peuvent agir à distance de leur site de production et sont susceptibles de constituer un lien moléculaire entre tissu adipeux et les complications métaboliques, cardiovasculaires, voire même hépatiques associées à l'obésité. Les relations avec la sensibilité à l'insuline et l'athérosclérose et les perturbations de la réponse immunitaire ont été les plus étudiées.

7.4.1 Diabète

Le $\text{TNF}\alpha$, l'IL-6, aussi bien que la résistine, sont produits par les macrophages activés [732] et peuvent, comme nous l'avons évoqué, directement contribuer aux mécanismes d'altération de la sensibilité à l'insuline dans différents tissus [732].

De nombreuses études ont montré une activation des processus immunitaires associée au diabète de type 1 et au diabète de type 2 [733]. Cependant, l'état inflammatoire apparaît plus important dans le cas du diabète de type 2, qui est associé à des concentrations circulantes de facteurs inflammatoires plus élevées que le diabète de type 1 [733]. De plus, l'inflammation, en particulier les taux de CRP, chez le patient diabétique de type 1 serait liée à la durée du diabète ainsi qu'au développement de complications [733]. Au contraire, l'état inflammatoire chronique à bas bruit associé au diabète de type 2 serait lié aux caractéristiques intrinsèques de la pathologie. En effet, la plupart des patients diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, et plusieurs études ont montré la relation entre facteurs inflammatoires circulants et mesures d'adiposité (en particulier d'adiposité viscérale) chez les patients diabétiques de type 2 [733]. Cette relation pourrait expliquer le fait que l'obésité, caractérisée par une inflammation chronique à bas bruit, puisse être un facteur de risque important pour le développement du diabète de type 2. En effet, il est suggéré depuis plusieurs années que l'activation des processus immunitaires puisse être impliquée dans le développement du diabète de type 2 ainsi que dans

ses complications [733]. Une importante littérature supporte cette notion et montre qu'une élévation des facteurs inflammatoires augmente le risque de développer un diabète de type 2 [733].

7.4.2 Processus athérogène

Outre leurs effets métaboliques, les médiateurs de l'inflammation, produits par l'adipocyte, participent aux processus athérogéniques. En effet, des études en cours suggèrent des relations entre les anomalies des fonctions cardiaques chez l'obèse, l'accumulation de graisse viscérale et l'inflammation de bas grade [741]. Un grand nombre des adipokines produites par le tissu adipeux sont connues pour être des facteurs de risques cardiovasculaires, favorisant ainsi l'installation, l'aggravation de l'athérosclérose ou plus généralement les risques cardiovasculaires : augmentation de l'IL-6, de l'IL8, de MCP-1, baisse de l'adiponectine.

La surexpression d'adiponectine chez des souris déficientes en apolipoprotéine E (modèle usuel d'une susceptibilité accrue à l'athérosclérose), réduit les plaques d'athérome [741]. Or le TNF- α et l'IL-6 inhibent la production d'adiponectine, favorisant la baisse des niveaux circulants chez l'obèse et augmentant ainsi le risque cardiovasculaire [741].

L'inflammation joue également un rôle dans la dyslipidémie notamment via l'action lipolytique du TNF- α ce qui accroît la sécrétion d'acides gras libres du tissu adipeux et favorise la captation et l'entreposage de ceux-ci par les tissus sensibles à l'insuline autres que le tissu adipeux.

7.5 L'INFLAMMATION DE L'OBESITE SERAIT AUSSI IMPLIQUEE DANS LA GENESE ET L'AGGRAVATION DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

L'impact psychologique de l'obésité dans la genèse ou la majoration des troubles de l'humeur est bien évidemment à prendre en compte. Mais il n'est pas le seul à intervenir ; en effet **l'inflammation à bas bruit** associée à l'obésité est responsable de la libération de médiateurs inflammatoires, les cytokines/adipokines dont l'action a été décrite. Ainsi il serait cohérent d'envisager que l'état d'inflammation chronique à bas bruit observé dans l'obésité puisse avoir des conséquences sur le système nerveux central, déclenchant un épisode chez des sujets prédisposés au trouble BP ou du moins pouvant majorer sa symptomatologie. C'est ce qui sera développé dans le prochain chapitre.

Chapitre 8

Comment l'inflammation de l'obésité pourrait-elle induire les troubles psychiatriques ?

8.1 Obésité et neuroinflammation

8.1.1 Obésité inflammation et trouble de l'humeur

8.1.2 Obésité inflammation et déficit cognitif

8.2 Comment l'inflammation de l'obésité induit-elle les troubles neuropsychiatriques ?

8.2.1 Impact sur les neurotransmetteurs

8.2.2 Impact sur l'axe HPA

8.2.3 Impact sur le stress oxydatif

8.2.4 Impact sur l'activation de la microglie

8.2.5 Rôle possible des adipokines

8.2.5.1 Leptine

8.2.5.2 Adiponectine, resistine

8.1 OBESITE ET NEUROINFLAMMATION

L'hypothèse d'une inflammation centrale induite par l'obésité est relativement récente puisqu'elle date du milieu des années 2000. En effet en 2005, de Souza et al. ont montré que l'obésité induite par un régime riche en graisse pouvait être à l'origine d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et de l'activation du facteur de transcription pro-inflammatoire NF KB dans l'hypothalamus [744].

De nombreuses études lui ont fait suite et ont confirmé un lien consistant entre obésité et inflammation hypothalamique [746,747].

Il existe par ailleurs de récentes études qui tendent à montrer que la neuro-inflammation générée par l'obésité ne se limiterait pas seulement à l'hypothalamus mais s'étendrait à d'autres régions cérébrales. Ainsi par exemple, l'hippocampe, région impliquée dans le trouble de l'humeur et les troubles cognitifs, pourrait être une de ces régions vulnérables. En effet des élévations des taux de TNF- α et de l'IL1b, témoin d'une neuroinflammation ont été retrouvés augmentés dans ces régions dans des modèles d'obésité induite chez l'animal [745]. D'autres régions cérébrales pourraient aussi être impliquées. En effet chez l'homme des concentrations élevées de fibrinogène (marqueur de l'inflammation) dans l'amygdale ont été retrouvés significativement associées à l'obésité et au surpoids [748]. De même, une étude menée sur des souris obèses a montré une élévation de l'expression des marqueurs pro-inflammatoire NF KB et IL-6 dans l'amygdale comparée à des souris témoins [749]. Une autre étude a montré une élévation de marqueurs inflammatoires dans le cortex frontal de souris obèses comparée à des souris contrôle.

Il semble toutefois que l'inflammation hypothalamique soit contemporaine de l'inflammation dans les autres zones cérébrales vulnérables aux effets de l'obésité.

Ainsi la neuro-inflammation associée à l'obésité pourrait s'étendre dans d'autres régions cérébrales que l'hypothalamus, être responsable de modifications structurelles et majorer les lésions structurales retrouvées dans le trouble BP.

8.1.1 Obésité, inflammation et troubles de l'humeur

Des études récentes viennent confirmer l'existence de l'implication du système immuno-inflammatoire dans les comorbidités neuropsychiatriques associées à l'obésité, et en particulier à l'état thymique du patient obèse ainsi qu'à ces capacités cognitives [751]. Ainsi deux études ont montré que la concentration des marqueurs

pro-inflammatoires CRP et IL-6 étaient corrélés de façon statistiquement significative aux symptômes dépressifs des sujets obèses inclus dans ces études [752,753].

De plus, une étude longitudinale récente menée sur une large cohorte a montré qu'une CRP augmentée permettait d'expliquer une augmentation d'environ 20% des scores de dépression chez les sujets obèses [750].

Par ailleurs, comme nous le verrons en détail ultérieurement, deux études ont montré que la réduction des marqueurs inflammatoires consécutifs à la perte de poids au décours d'une chirurgie bariatrique était associée à une amélioration significative des scores de dépression et des statuts émotionnels chez des sujets obèses morbides [811,812].

8.1.2 Obésité, inflammation et déficits cognitifs

Plusieurs études suggèrent également une contribution de l'inflammation dans le développement des altérations cognitives chez des sujets obèses. Les taux de marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6) ont ainsi été associés à un risque augmenté de déclin cognitif [755], et plus récemment à des performances cognitives réduites [756,757], chez des sujets souffrant de troubles métaboliques et en particulier d'obésité.

Une relation significative a été retrouvée entre niveau de CRP et la réduction des performances sur des tests ciblant spécifiquement les fonctions attribuées au lobe frontal chez des femmes obèses et en surpoids.

Des taux élevés d'IL-12 et d'IL-6 ont été associés à une baisse de la vitesse de traitement de l'information et à une augmentation du risque de déclin cognitif.

Il a aussi été montré que l'inflammation systémique (induite par le LPS) pouvait être à l'origine de déficit de mémoire sur des modèles animaux d'obésité induite [754].

8.2 COMMENT L'INFLAMMATION DE L'OBESITE INDUIRAIT-ELLE LES TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES ?

Tandis que ces études soutiennent que l'inflammation de l'obésité aurait un rôle central dans le développement de symptômes neuropsychiatriques, les études évaluant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont encore rares.

Des études issues de modèles animaux permettent un début de compréhension. En effet, chez des souris génétiquement obèses ou ayant une obésité induite par un régime DIO («Diet Induced **Obesity**»), une augmentation de l'expression des cytokines dans l'hippocampe était associée à une altération des processus cognitifs et émotionnels. De façon intéressante, l'expression hippocampique de l'IL-1 beta chez des souris db/db (souris obèses par déficience en récepteur à la leptine) est corrélée au niveau d'adiposité et son blocage normalise la densité dendritique

hippocampique et prévient la dysfonction synaptique ainsi que les troubles cognitifs [743].

Une autre étude a mis en évidence une relation directe entre l'activation de l'IDO liée à l'inflammation et le développement de symptômes dépressifs chez des souris obèses db/db [742].

Les mécanismes reliant l'inflammation dans l'obésité et les troubles neuro-psychiatriques sont complexes et multiples et ne seront pas tous abordés dans cette thèse

Tout d'abord l'inflammation associée à l'obésité va être impliquée dans les mêmes voies que celles décrites au cours du trouble BP.

8.2.1 Impact sur les neurotransmetteurs

Des études ont montré que les patients obèses ou en surpoids et par ailleurs en bonne santé présentaient une augmentation des concentrations sériques de kynurénine et du rapport Kyn/Trp comparés à des adultes normo-pondéraux. Une diminution des concentrations cérébrales de 5-HT, du ratio Trp/acides aminés neutres (tyrosine /phenylalanine/leucine/isoleucine/valine), ainsi que des taux circulants de Trp a été observée chez des sujets obèses [758]. Ces variations des taux plasmatiques de Trp suggèrent une activation soutenue de la voie du catabolisme du Trp et donc d'un rôle potentiel de l'IDO chez les patients obèses [759]. De plus, la suractivation de l'IDO a souvent été proposée pour sous-tendre la relation entre stress, inflammation et troubles de l'humeur [760], en particulier au travers des altérations de la transmission sérotoninergique et/ou la génération des dérivés neurotoxiques de la voie du catabolisme du Trp résultant de son activation [761]. Ainsi, il serait possible d'envisager que l'état d'inflammation chronique à bas bruit observé dans l'obésité puisse avoir des conséquences sur le cerveau et plus particulièrement sur l'IDO, entraînant l'apparition de troubles de l'humeur. Il a d'ailleurs été montré que l'obésité favorisait la réponse de type Th1 permettant une production accrue d'IFN γ , cytokine inflammatoire fortement impliquée dans l'induction de l'IDO [762]. Compte tenu de ces résultats, la possibilité de l'implication de l'IDO dans le développement des troubles de l'humeur associés à l'obésité a été proposée chez l'homme [763].

Par ailleurs, une étude récente a montré que les patients atteints d'un trouble BP avaient des concentrations de kynurénine et un rapport Kyn/Tryp significativement plus élevé que les patients contrôles. Les patients BP en surpoids ou obèses présentaient une augmentation significative de la concentration sérique en kynurénine et du rapport Kyn/Tryp comparés à des patients sains en surpoids ou obèses ou à des patients atteints d'un trouble BP de poids normal [764].

8.2.2 Impact sur l'axe HPA

Le trouble bipolaire, lorsqu'il est associé à l'obésité est considéré comme une forme grave de bipolarité car cette dernière exerce un effet indépendant et délétère dans l'évolution de la maladie [541]. Un des mécanismes évoqué pour incriminer le rôle délétère de l'inflammation de l'obésité serait sa capacité d'induire une sensibilisation d'un axe HPA déjà perturbé et de contribuer ainsi à la neuroprogression de la maladie [543, 765].

Toutefois il n'existe pas de preuve directe à l'heure actuelle de l'implication de l'inflammation centrale associée à l'obésité dans la dysfonction de l'axe HPA, aucune étude n'ayant pour l'instant fait le lien. Il est important de noter qu'il a été montré que l'inflammation centrale dans un contexte autre que celui de l'obésité pouvait conduire à une dérégulation de l'axe HPA.

Une prise en charge efficace de la bipolarité passe donc par l'évitement ou tout du moins l'atténuation de nouveaux agents stresseurs susceptibles d'exacerber le dysfonctionnement d'un axe HPA déjà dérégulé. Si l'on considère comme agent stresseur tout agent susceptible d'activer l'axe HPA alors l'obésité est clairement un agent stresseur. En effet, dans l'obésité, l'activité de l'axe HPA semble caractérisée par une réponse exagérée des neurones à CRH et à ACTH aux catécholamines lors d'un stress aigu même banal (prise de repas, réveil matinal...) qui se traduit au final par une production de cortisol légèrement élevée mais tout de même significative [542]. La raison de cette hypercortisolémie a été longtemps associée à 'l'environnement stressant' de la personne obèse (statut socio-économique défavorable, intoxication tabagique, consommation excessive de graisses, sédentarité, mauvaise estime de soi ...) [542,766] et non à l'obésité elle-même. Cependant depuis une décennie les preuves s'accumulent pour désigner le rôle toxique de l'inflammation chronique dans l'obésité aussi bien sur les organes périphériques que sur le cerveau (neuro-inflammation) [543,766]. Il est donc raisonnable de penser que cette inflammation puisse être impliquée dans la dérégulation de l'axe HPA d'autant plus que le système immunitaire est un des puissants activateurs de l'axe.

Si l'on considère qu'une prise en charge efficace de la bipolarité est associée à une «normalisation de l'axe HPA» [549] alors, cibler l'inflammation est une piste prometteuse. Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'effet de 4 classes d'anti-inflammatoires à savoir les omégas 3, les inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX), les anti-TNF et la minocycline chez les BP [666,670,672]. Dans ce scénario, la perte de poids importante chez l'obèse BP, reste le moyen le plus efficace de diminuer l'inflammation.

Conclusion : Un pourcentage significatif d'individus BP présentent une dérégulation de l'axe HPA. Cette dérégulation pourrait être fortement liée à un stress chronique initial durant l'enfance ou la petite enfance. Elle se traduit par une hypercortisolémie

chronique et une résistance aux glucocorticoïdes qui perturbent la fonction (neurotransmetteurs) et l'anatomie du système corticolimbique impliqué dans la bipolarité. Ces modifications rendent les BP plus vulnérables aux nouveaux agents stressants auxquels ils feront face durant leur existence. C'est à dire que tout nouvel agent stressant induira une activation exacerbée de l'axe qui peut se traduire par des rechutes plus fréquentes des symptômes et des comorbidités (comme les addictions) de la maladie. L'obésité est assimilée à un agent stressant par le biais probable de l'inflammation chronique qui accentue la perturbation de l'axe HPA chez le BP et conduit aux effets délétères dans l'évolution de la maladie.

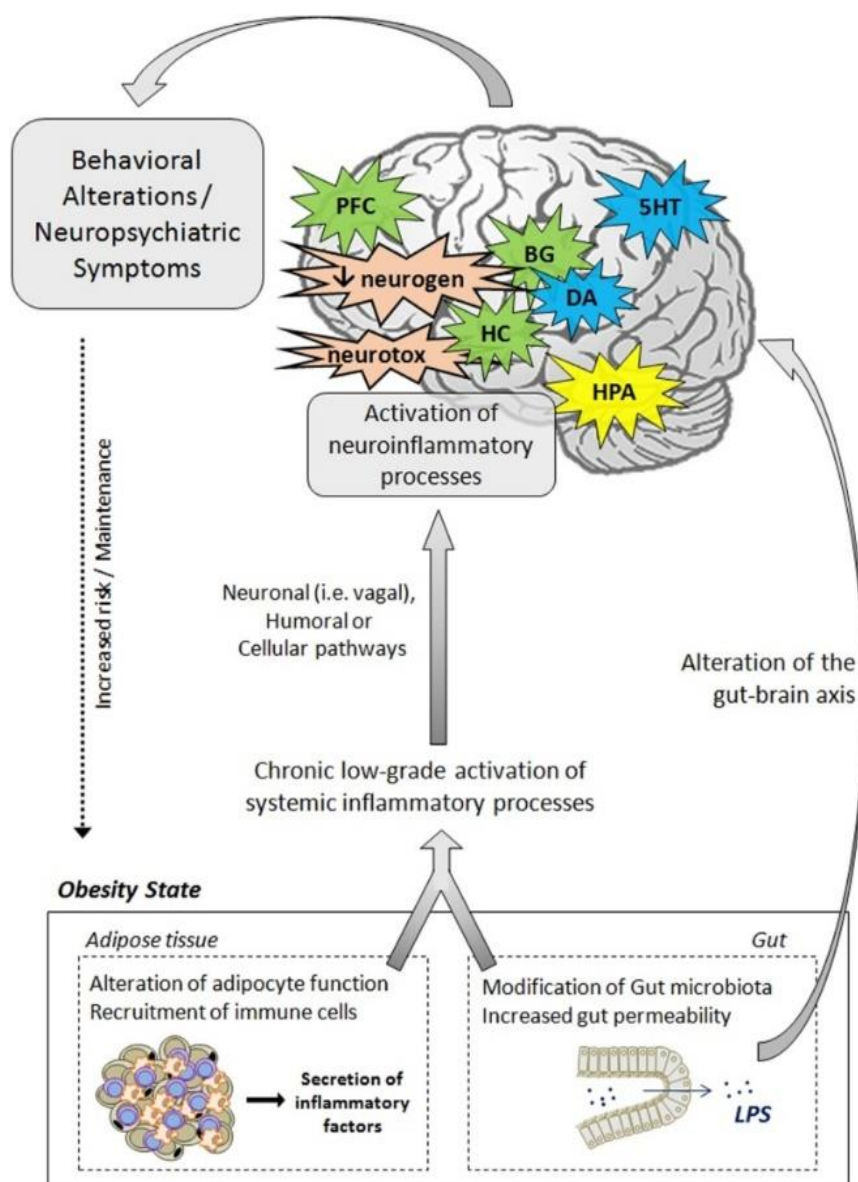


Figure 10 : D'après Castanon et al. 2014 [9].

L'inflammation systémique générée par les modifications du tissu adipeux associé aux altérations du microbiote et de la perméabilité intestinale va contribuer aux comorbidités neuropsychiatriques de l'obésité, dont le trouble bipolaire. Les cytokines

pro-inflammatoires relarguées en périphérie vont accéder au cerveau via différents voies (vagal, humorale, cellulaire) et induire une neuro inflammation.

Dans le cerveau, les cytokines pro-inflammatoires vont altérer les activités neuro endocrine, le fonctionnement des neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine en autre) et altérer les circuits neuronaux en particulier dans l'hippocampe, l'hypothalamus, les ganglions de la base et le cortex préfrontal. Les cytokines peuvent aussi altérer la neurogenèse et induire une neurotoxicité à travers les catabolites neuroactifs produits lors de l'induction de l'IDO.

5HT : serontine ; BG : ganglions de la base ; CNS : système nerveux central ; DA : dopamine ; IDO : indoleamine 2,3-dioxygenase, HC : hippocampe, HPA : axe hypathalamo-hypophysaire ; LPS : lipopolysaccaride ; PFC : coretx prefrontal ;

8.2.3 Impact sur le stress oxydatif

Chez les sujets obèses, un état de stress oxydatif a été mis en évidence. En effet l'association entre obésité et état de stress oxydant a été montre par Kheney et al. [767] chez environ 3000 sujets obèses issus de la cohorte de Frahmingham. Ceci vient confirmer d'autres observations précédemment rapportées chez des populations de moindres effectifs [768, 769]. A l'inverse une relation négative a été montrée entre adiposité et capacité anti anti-oxydante [770]. Par ailleurs chez des sujets obèses, une perte de poids s'est avérée capable de diminuer significativement la concentration des isoprostanes urinaires (marqueurs du stress oxydatif) prouvant ainsi à nouveau le lien entre obésité et stress oxydatif [769].

Le stress oxydatif est connu pour détériorer à la fois la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des ilôts pancréatiques et le transport du glucose dans le muscle et le tissu adipeux pouvant conduire à l'apparition d'un diabète de type 2. Par ailleurs l'augmentation du stress oxydatif dans les parois vasculaires est impliquée dans la pathogénèse de l'athérosclérose, de l'hypertension, mais aussi de la stéatose hépatique. Ainsi le stress oxydatif généré par l'obésité serait impliqué dans l'apparition de nombreuses comorbidités somatiques [771].

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà évoqué, le stress oxydatif joue un rôle clé dans l'induction des lésions de l'ADN et le raccourcissement des télomères. Or l'augmentation du BMI et du périmètre abdominal associée à une augmentation des marqueurs du stress oxydatif est associée à un raccourcissement des télomères. Cui et al. [738] ont évalué la relation entre longueur des télomères et obésité abdominale et ont montré que la longueur des télomères était inversement proportionnelle au BMI, au périmètre abdominal, au ratio tour de hanche/tour de taille, au poids. Par ailleurs il a été montré que le fait de maintenir son poids dans la zone «normale» permettait de préserver la longueur des télomères [737].

Il est particulièrement intéressant de souligner que des études récentes ont montré que l'obésité augmentait les taux de ROS dans le cerveau, augmentant ainsi la vulnérabilité au stress oxydatif et à la neurodégénérescence [772].

Cette élévation du stress oxydatif a été retrouvée dans différentes régions cérébrales et en particulier dans l'hippocampe. Par ailleurs il apparaît que le stress oxydatif cérébral était étroitement associé à l'activation astrocytaire, à la production de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau et aux dysfonctions cognitives associées à l'obésité induite par un régime riche en graisse [773, 774].

Ainsi l'inflammation pourrait-elle influencer la fonction neuronale et la dégénérescence des neurones au cours de l'obésité en raison du stress oxydatif qu'elle induit.

8.2.4 Impact sur l'activation de la microglie

La neuro inflammation générée par l'obésité pourrait venir renforcer l'activation microgliale présente chez le patient bipolaire.

La relation entre obésité et activation de la microglie est aujourd'hui bien documentée au niveau de l'hypothalamus sur des modèles animaux où il a par exemple été montré que seulement une semaine après un régime DIO (riche en graisse) accompagnée d'une prise de poids significative, la microglie présentait une prolifération significative dans sa morphologie «activée» au niveau hypothalamique [775].

Toutefois, des études récentes montrent que d'autres régions cérébrales impliquées notamment dans la cognition et la mémoire présenteraient une augmentation de la prolifération de la microglie activée, dans des modèles animaux d'obésité [776]. Ainsi, il a été montré sur des souris db/db (déficiente en récepteur à la leptine), une augmentation des niveaux de marqueurs d'activation de la microglie dans l'hippocampe.

De la même façon dans une autre étude menée sur des souris âgées (24 mois), il a été montré qu'un traitement par régime DIO de 5 mois exacerbeait l'activation microgliale hippocampique [777].

Ainsi, dans sa forme activée, la microglie pourrait avoir un impact sur la plasticité synaptique et neuronale, notamment dans les régions impliquées dans le trouble bipolaire.

8.2.5 Rôle possible des adipokines

8.2.5.1 La leptine

Situé sur le chromosome 7 chez l'homme, le gène ob code pour la leptine, une protéine de 16 KDa [778]. La leptine est principalement synthétisée par les

adipocytes et libérée dans le plasma proportionnellement à la masse adipeuse. Considérée comme la principale « hormone de satiété », la leptine représenterait un signal d'adiposité capable de réduire la prise alimentaire et le poids corporel proportionnellement à la masse graisseuse de l'organisme [778].

Ainsi, l'administration de leptine permet de normaliser le poids et la prise alimentaire chez des souris déficientes en leptine [778]. A l'opposé, une mise à jeûn prolongée s'accompagne d'une diminution importante de la leptinémie chez le rongeur et chez l'homme [778]. De nombreuses études ont permis de montrer que l'hypothalamus, structure clé dans la régulation des grandes fonctions de l'organisme, et tout particulièrement de la satiété et de la faim, était la cible privilégiée de la leptine. En effet, l'ablation de l'hypothalamus entraîne entre autre une hyperphagie, une perturbation de la thermorégulation, ainsi qu'une obésité morbide.

La leptine agit au niveau de l'hypothalamus par un mécanisme de rétrocontrôle. En effet, elle inhibe l'expression de peptides orexigènes tels que le neuropeptide Y (NPY) et l'agouti related peptide (AGRP) et, à l'inverse, augmente l'expression des peptides anorexigènes dont l' α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), la β -endorphine ainsi que le cocaine amphetamine regulated transcript (CART). Ainsi, la leptine régule la masse corporelle au travers d'une inhibition de la prise alimentaire et une stimulation des dépenses énergétiques en augmentant la thermogenèse et le métabolisme basal [778].

La leptine est considérée comme une cytokine inflammatoire et possède une structure similaire à certaines cytokines et plus particulièrement à l'IL-6. En effet, la leptine est fortement exprimée en conditions inflammatoires et elle est associée à l'augmentation de l'expression des cytokines inflammatoires [778].

Bien que les hommes et les rongeurs obèses aient des taux de leptine élevé, du fait de leur quantité élevée de masse grasse, cette concentration élevée ne conduit pas à une réduction de la nourriture ingérée ou à une augmentation du niveau de dépense énergétique. Cette situation paradoxale de l'obésité est appelé « résistance à la leptine » et est considérée comme un des dogmes central de la physiologie de l'obésité chez les humains obèses et les souris DIO (diet induced obesity) [780].

La résistance à la leptine peut apparaître à différents niveaux, incluant des anomalies de transport de la leptine à travers la barrière hémato encéphalique, une réduction de la fonction du récepteur à la leptine, et des défauts dans la transduction du signal de la leptine [778].

Ainsi des souris présentant une mutation du gène de la leptine (ob/ob) ou des souris présentant une anomalie du gène codant pour le récepteur à la leptine (db/db), et donc considérées comme leptino-résistantes présenteront des phénotypes obèses et

une augmentation des taux de TNF α . (accompagnée d'altérations du système immunitaire à médiation humorale et cellulaire.) [778]

Au contraire, chez l'homme, la perte de poids chez des sujets obèses ou en surpoids va s'accompagner d'une baisse des taux de TNF- α dans le tissu adipeux [778].

Comme nous l'avons vu, la leptine agit sur le métabolisme énergétique via une action sur l'hypothalamus [778]. Les récepteurs à la leptine sont hautement exprimés dans cette région mais aussi dans d'autres structures comme l'hippocampe ou l'amygdale où elle pourra avoir des actions biologiques variées comme une action sur la modulation du développement neuronal, les performances d'apprentissage et la mémorisation [779].

Une altération de l'action de la leptine sur l'hippocampe pourrait aussi être impliquée dans les troubles cognitifs des patients obèses, car il a été démontré que la leptine influençait l'apprentissage et la mémoire en lien avec l'hippocampe

Par ailleurs des études récentes ont montré qu'une altération de l'action de la leptine sur le SNC pourrait être directement impliquée dans la dépression associée à l'obésité via le BDNF [781]. Comme nous l'avons vu, la leptine joue un rôle clé dans la régulation de la balance énergétique en agissant principalement au niveau de l'hypothalamus. Mais la leptine peut aussi affecter la cognition et l'humeur.

En effet une étude récente [781] prenant appui sur un modèle animal a montré que l'administration de leptine induisait des comportements de survie lors de tests de nage forcée effectués chez le rat. Les souris transgéniques hyper-exprimant la leptine (Lpe Tg) et présentant une hyperleptinémie sans résistance à la leptine avaient des comportements de survie plus marqués au test de nage forcée que les souris non transgéniques.

A contrario, les souris déficientes en leptine (Ob/Ob) présentaient des comportements de résignation plus sévères au test de nage forcée que les souris contrôles et leur comportement de résignation était franchement amélioré après administration de leptine.

Par ailleurs, les souris DIO (Diet-Induced Obese), rendues obèses par un régime présentaient plus de comportements de résignation/désespoir au test de nage forcée que les souris minces soumises à un régime contrôle. De plus, chez les souris DIO l'administration centrale et périphérique de leptine n'avait pas d'effet anti-dépresseur au test de nage forcée.

Ainsi ces résultats suggèrent une résistance aux effets de la leptine sur l'hippocampe chez les souris DIO, à l'origine de comportements de résignation/désespoir, malgré l'hyperleptinémie.

En effet l'administration de leptine chez des souris contrôles entraîne une augmentation des concentrations de BDNF dans l'hippocampe mais pas chez les souris DIO. Ainsi, la leptine pourrait activer la voie du BDNF dans l'hippocampe de souris contrôles, à l'origine d'un effet antidépresseur, alors que les souris DIO ne répondent pas à la leptine par une augmentation du taux de BDNF en raison de l'activité déficiente de la leptine sur l'hippocampe, entraînant un état dépressif.

Ainsi ces données récentes suggèrent que la leptine pourrait jouer un rôle de médiateur clé dans l'effet depressogène de l'obésité chez le patient atteint d'un trouble bipolaire.

Notons que la résistance à la leptine liée à l'inflammation chronique associée l'obésité est certes, une des caractéristiques de la maladie mais qu'elle est aussi retrouvée dans les troubles de l'humeur. En effet des études épidémiologiques ont montré que les individus qui présentaient un antécédent de dépression dans leur vie avaient des taux sériques élevés de leptine, indépendamment du BMI, témoin d'un certain degré de leptino-résistance [782]. Par ailleurs, une étude menée par Pasco et al. a montré qu'une élévation de la concentration sérique de leptine était significativement prédictive de la survenue d'un épisode dépressif sur une période de 5 ans et ceci après ajustement sur les principaux facteurs confondants [782]. Par ailleurs une autre étude examinant le cortex frontal de sujets morts par suicides et ayant reçu un diagnostic de syndrome dépressif majeur montrait que les récepteurs à la leptine étaient down-régulés, témoins là encore d'une résistance à la leptine [782].

8.2.5.2 L'adiponectine, resistine

Il semble que d'autres adipokines produites par le tissu adipeux puissent être impliquées dans les troubles de l'humeur. Ainsi l'adiponectine, dont la concentration est diminuée en situation d'obésité, a été associée aux troubles de l'humeur. En effet les concentrations d'adiponectine ont été retrouvées significativement abaissées chez des sujets âgés présentant un épisode dépressif majeur comparés à des sujets contrôles, après ajustement sur le poids [783]. Par ailleurs il a été mis en évidence une forte expression des récepteurs à l'adiponectine dans les régions cérébrales impliquées dans dépression et que l'administration intracérébrale d'adiponectine avait un effet antidépresseur chez des souris de poids normal mais aussi chez les souris obèses [784].

La resistine est une autre adipokine sécrétée par le tissu adipeux qui semble joue un rôle dans les troubles de l'humeur et en particulier le trouble bipolaire. Une récente étude a rapporté une élévation de la concentration de resistine chez les sujets bipolaires, après ajustement sur le poids. Toutefois son rôle spécifique dans la pathogenèse du trouble bipolaire est inconnu [785].

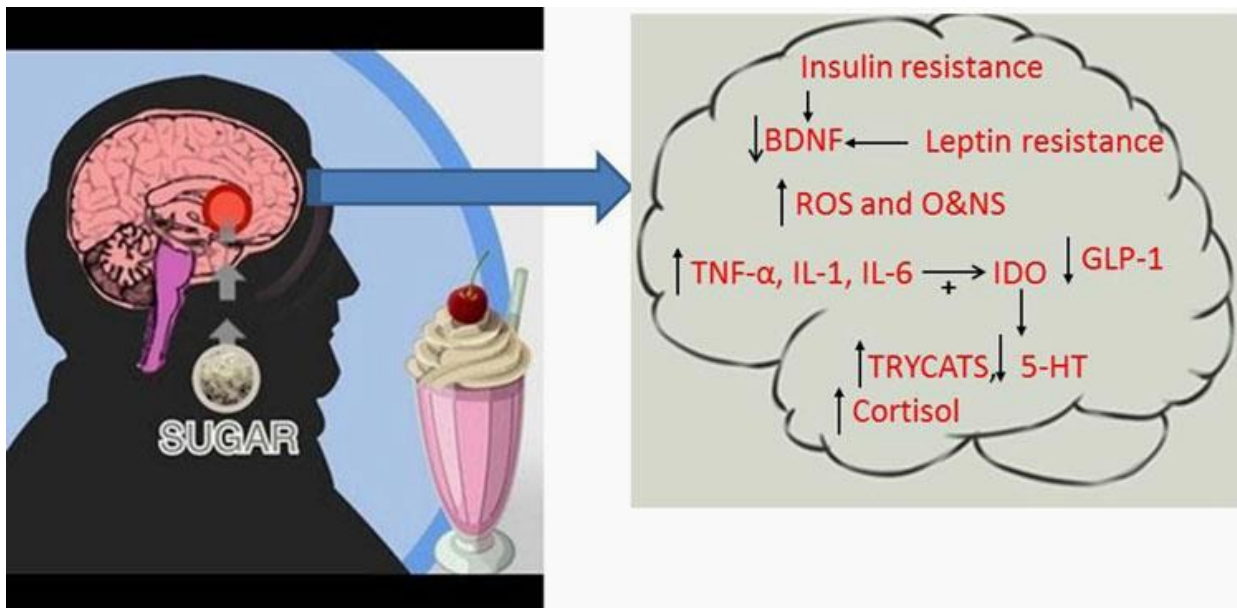


Figure 11 : D'après Liu et al., 2013 [736]

En résumé les différentes voies à travers lesquelles l'inflammation de bas grade obésité va pouvoir influencer la trajectoire du trouble bipolaire.

En conclusion : Ainsi, la théorie inflammatoire rend assez bien compte de l'hypothèse d'un dysfonctionnement global, comportant des mécanismes à la fois somatiques et psychiques, pour avancer dans la compréhension de la physiopathologie du trouble bipolaire.

Comme nous le verrons plus tard, la chirurgie bariatrique, en réduisant les paramètres de l'inflammation, pourrait être assimilée à un traitement anti-inflammatoire et permettre bien sur l'amélioration des comorbidités somatiques mais aussi neuro-psychiatriques.

Chapitre 9 :
Amélioration du profil inflammatoire après perte de poids en général et après sleeve gastrectomie en particulier.

9.1 Amélioration des paramètres de l'inflammation après perte de poids par régime

9.1.1 L'effet anti-inflammatoire est corrélé à la diminution de la masse adipeuse

9.1.2 L'intensité de la perte de poids joue un rôle important

9.1.3 Les marqueurs du stress oxydatif diminuent aussi

9.1.4 Le yoyo pondéral favorise l'inflammation

9.2 Amélioration des paramètres de l'inflammation après chirurgie bariatrique

9.2.1 Réduction des paramètres inflammatoires

9.2.2 Réduction de l'expression des gènes inflammatoires

9.2.3 Rôle possible du microbiote intestinal

9.2.4 Relation entre l'évolution de l'inflammation avec l'évolution des scores de dépression et de performances cognitives après chirurgie bariatrique.

9.2.4.1 Sur la dépression

9.2.4.2 Sur les performances cognitives

9.2.5 Résultats obtenus avec la sleeve gastrectomie

9.1 AMELIORATION DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES PERTE DE POIDS PAR REGIME

De nombreuses études montrent que la diminution des apports alimentaires (régime réduit en calories) et l'augmentation de l'activité physique sont des facteurs réduisant l'inflammation systémique. Lors de la perte de poids, variant suivant les études de 5 à 30%, on observe une réduction de nombreuses molécules de l'inflammation, de facteurs de risques endothéliaux et l'augmentation de l'adiponectine dont les modulations sont associées plus particulièrement à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cela a été établi notamment pour :

- la CRP, l'IL6, l'IL 18, l'IL1Ra [786, 787, 788, 789, 790, 791]
- les molécules d'adhésion bien connues : comme l'intercellular adhesion molecule [ICAM] [786, 787, 788, 789, 790, 791]
- les facteurs de risque cardiovasculaire : le Macrophage migration inhibitory factor (MIF), MCP-1, le récepteur soluble du TNF (TNF receptor, sTNFR-1) [786, 787, 788, 789, 790, 791].

Ainsi par exemple Bougalia et al. [792] ont étudié l'impact de la perte de poids au décours d'une prise en charge nutritionnelle d'un an, sur les paramètres de l'inflammation chez 71 femmes obèses et ont montré une amélioration significative de tous les paramètres évalués (insuline, leptine, résistine, IL6, IGF 1, hsCRP et glutathione peroxydase). Par contre les effets de la perte de poids sur les taux circulants de TNF α restent discutés [793].

9.1.1 L'effet antiinflammatoire est corrélé à la diminution de la masse adipeuse

L'amélioration de l'inflammation systémique lors d'une réduction pondérale modérée après un régime hypocalorique, semble bien corrélée à la diminution de l'adiposité elle-même puisque l'on retrouve une modification d'expression des gènes inflammatoires dans le tissu adipeux sous-cutané de femmes obèses [794]. Ces gènes appartiennent à des familles fonctionnelles incluant les cytokines, les interleukines, la cascade des facteurs du complément, les protéines de la phase aiguë et certaines molécules mettant en jeu les contacts cellulaires ou le remodelage de la matrice extracellulaire. L'amélioration de ce profil inflammatoire n'était pas seulement liée à la réduction d'expression des gènes codant pour des facteurs pro-inflammatoires mais également à l'augmentation de l'expression des gènes codant pour des facteurs anti-inflammatoires tels que l'IL10 ou l'IL1Ra.

9.1.2 L'intensité de la perte de poids joue un rôle important

L'intensité de la perte de poids joue un rôle important dans la modification de ces paramètres. Nicklas et al. [795], ont évalué l'impact d'une perte de poids par régime seul menée pendant une période de 18 mois sur les marqueurs de l'inflammation dans un groupe de 360 patients, hommes et femmes âgés de plus de 60 ans, en surpoids ou obèses. Ainsi la perte de poids (perte de poids moyenne de 5,7% du poids initial au terme du programme) était associée à une réduction statistiquement significative de la CRP, de l'IL 6 et des récepteurs solubles de TNF alpha. La diminution de la CRP était proportionnelle à l'amplitude de la perte poids. Cette corrélation a également été rapportée dans d'autres études comme celle de Heilbronn et al. [819] qui a montré que le taux de CRP avait diminué de 26% ($p < 0,001$) chez un groupe de 83 femmes, obèses, par ailleurs en bonne santé et soumises à un régime très pauvre en calories pendant une durée de 12 semaines. Une corrélation statistiquement significative était aussi retrouvée entre la baisse de la CRP et la perte pondérale.

Certaines études ont montré qu'une perte de poids de l'ordre de 5% pouvait déjà induire une amélioration significative des paramètres inflammatoires. Imayama et al [796] (2012) ont montré dans une étude réalisée sur 439 femmes obèses que les participantes qui avaient perdu $\geq 5\%$ ou plus de leur poids (par régime seul ou régime associé à l'exercice physique sur une durée de 1 an) ont vu leurs paramètres inflammatoires s'améliorer de façon significative (hsCRP et IL 6) comparé aux patients contrôles

Toutefois une autre étude menée en 2008 par Madsen et al. [797] a montré que la perte de poids **devait excéder les 10% et être maintenue dans le temps** pour que l'amélioration du profil inflammatoire puisse se maintenir. Dans cette étude les auteurs ont évalué les effets à court terme (8 semaines) et à long terme (3 ans) d'une perte de poids sur les taux plasmatiques d'adiponectine, d'hsCRP et de fibrinogène chez des sujets obèses. Ainsi 93 sujets obèses ont été soumis à un régime très pauvre en calories durant 8 semaines, suivi d'une période de suivi nutritionnel durant 3 ans. Les résultats montraient une relation effet dose entre le degré de perte de poids et l'amélioration des taux plasmatiques d'adiponectine et d'hsCRP. Par ailleurs une perte de poids importante (supérieure à 10%) et maintenue sur la durée (les 3 ans de l'étude) était nécessaire pour modifier les paramètres inflammatoires à long terme. En effet les pertes de poids inférieures à 10 % uniquement durant les 8 semaines de régime ou une reprise de poids durant la période de stabilisation conduisaient à l'absence d'amélioration significative du profil inflammatoire des patients étudiés.

L'effet de l'adjonction d'un programme d'activité physique au régime semble avoir une action synergique sur les marqueurs de l'inflammation pour certains [798] et pas pour d'autres [795].

9.1.3 Les marqueurs du stress oxydatif diminuent aussi

La perte de poids suite à une prise en charge nutritionnelle est aussi associée à une réduction des marqueurs du stress oxydatif comme l'isoprostane, l'acide thiobarbiturique et le malondialdéhyde [800,801]. De même, une augmentation des enzymes antioxydantes est aussi retrouvée en cas de perte de poids comme la glutathione peroxydase et la catalase [800,802].

9.1.4 Le yoyo pondéral favorise l'inflammation

Il a aussi été suggéré que le yoyo pondéral pourrait être générateur d'une inflammation systémique de bas grade. En effet, la perte de poids réduit la population de macrophages dans le tissu adipeux, pouvant en partie expliquer la réduction de l'inflammation au décours de la perte de poids chez les individus en bonne santé. Le rebond pondéral suivant la perte de poids volontaire après régime semble être accompagné de modifications spécifiques du tissu adipeux dans la mesure où la prise de poids est rapide et accompagnée d'une hypertrophie adipocytaire, conduisant à une augmentation de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux et à la production de cytokines [803]. Les adipocytes hypoxiques et les macrophages relarguent des cytokines pro-inflammatoires dans la circulation sanguine (en particulier l'IL 6).

Le yoyo pondéral peut aggraver l'inflammation d'une manière plus critique qu'une prise de poids continue. En effet chez la souris, le yoyo pondéral est responsable d'une moins bonne tolérance au glucose et d'une dégradation de la sensibilité à l'insuline par rapport à des souris minces, mais surtout par rapport à des souris ayant pris du poids de façon continue. Les niveaux de cytokines pro-inflammatoires sont aussi plus élevés dans le tissu adipeux de souris ayant présenté un yoyo pondéral comparé à des souris contrôles minces [804].

Ce résultat a été mis en évidence de façon récente chez les patients atteints d'un trouble bipolaire. Dans une étude rétrospective récente publiée en 2014 sur une cohorte de 101 patients bipolaires par Reininghaus et al. [805], les patients bipolaires en surpoids ou obèses ayant un antécédent de yoyo pondéral défini dans l'étude par la perte de poids supérieure ou égale à 4,5 kg au moins à 3 reprises sur une durée de 4 ans présentaient un nombre significativement supérieur d'épisodes dépressifs et maniaques et ce après ajustement sur le BMI et l'âge. Par ailleurs chez les patients bipolaires ayant présenté un yoyo pondéral, il existait une augmentation significative de la concentration en IL 6, après ajustement sur le BMI, l'âge et le nombre d'épisodes thymiques antérieurs comparés aux patients bipolaires sans ATCD de yoyo. L'association entre yoyo pondéral et nombre d'épisodes pourrait suggérer que l'inflammation puisse être un des processus physiopathologique impliqué dans la progression de la maladie.

Conclusion : la perte de poids suite aux règles hygiéno-diététiques améliore significativement le profil inflammatoire des patients obèses. Cette amélioration

semble corrélée à l'amplitude de la perte de poids, cependant une perte supérieure à 5%, voire à 10% du poids initial est nécessaire avant d'induire des améliorations significatives. Il est difficile d'évaluer le profil inflammatoire à long terme suite à une prise en charge nutritionnelle en raison du très fort taux d'échec de cette prise en charge de l'obésité.

9.2 AMELIORATION DES PARAMETRES DE L'INFLAMMATION APRES CHIRURGIE BARIATRIQUE.

La chirurgie bariatrique est, comme nous le verrons plus en détails, classiquement associée à une perte de poids importante, de l'ordre de 30%, maintenue sur la durée et s'accompagne de modifications concomitantes des paramètres inflammatoires. Ceci a été confirmé par plusieurs études et méta-analyses.

9.2.1 Réduction des paramètres inflammatoires

Poitou et al. (2006) [806] retrouvent des modifications biologiques dans une cohorte de 61 patients obèses, un an après réduction pondérale (diminution de 30% du poids initial) avec une réduction importante de la CRP, de la protéine SAA, de l'orosomucoïde, de l'IL6, du TNF α , du fibrinogène et une augmentation du taux d'adiponectine circulante. De plus cette amélioration des concentrations d'adiponectine semble fortement corrélée au taux de CRP pré-opératoire.

Illan-Gomes et al. (2012) [807] ont évalué les paramètres inflammatoires chez un groupe de 60 femmes présentant une obésité morbide après perte de poids suivant une chirurgie bariatrique de type bypass gastrique. Les taux de hs CRP, de TNF α et d'IL 6 plasmatiques ont ainsi été mesurés à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie. A 12 mois, une augmentation significative du niveau d'adiponectine était retrouvée ainsi qu'une baisse de l'IL 6, de l'hs CRP, corrélées à l'amplitude de la perte de poids. Dans une étude menée sur 41 femmes sévèrement obèses, une perte de poids moyenne de 30 % à 17 mois post-opératoire montrait en parallèle que la prévalence du diabète de type 2 passait de 34% à 2% et était associée à une baisse de la CRP de 1,1 à 0,5 mg/dL ainsi qu'à une augmentation de la concentration en adiponectine de 13,5 à 20,7 mg /dL. Le niveau de CRP pré opératoire était corrélé significativement à l'augmentation post-opératoire d'adiponectine ($R= 0,61$), suggérant l'importance de la CRP dans la régulation de la concentration en adiponectine.

Cette forte tendance à l'amélioration est confirmée par une méta-analyse récente publiée par Rao et al. (2012) [808] qui a cherché à évaluer à partir de 48 études, l'impact de la chirurgie bariatrique sur les modifications des principaux marqueurs de l'inflammation que sont la CRP, le TNF α et l'IL 6 sur des durées de suivi allant de 1 mois à 96 mois. Cette méta-analyse a mis en évidence une réduction moyenne d'environ 66% des taux de CRP et de 27% de l'IL6. Il existait de plus une corrélation entre l'amplitude de la perte de poids et la baisse de la concentration de CRP.

Les variations des taux de TNF α n'étaient quant à elles pas statistiquement significatives dans cette méta-analyse. Différentes hypothèses étaient proposées par les auteurs pour expliquer l'absence de variations. Tout d'abord, la majorité des patients ayant subi une chirurgie restent obèses, une perte importante de masse grasse est nécessaire avant de voir une diminution du TNF α . Ensuite, le stress de la chirurgie et des suites post-opératoires peuvent être à l'origine d'une augmentation du TNF α . Enfin la persistance de la stéatose hépatique chez une grande majorité de patients obèses sévères, source importante de TNF α pourrait rendre compte de cette absence de variation.

Boesing et al. en 2010 [802] ont aussi montré que les marqueurs du stress oxydatif étaient abaissés après perte de poids par chirurgie bariatrique comme après la prise en charge nutritionnelle.

9.2.2 Réduction de l'expression des gènes inflammatoires

Comme lors d'un amaigrissement induit par un régime hypocalorique, la réduction de l'expression des gènes inflammatoires dans le tissu adipeux a été observée lors d'amaigrissements plus importants induits par la chirurgie et était associée à une diminution significative de l'accumulation macrophagique [794].

9.2.3 Rôle possible du microbiote intestinal

Par ailleurs, l'effet anti inflammatoire de la chirurgie serait non seulement lié à une réduction de la masse grasse mais aussi à une modification de la composition du microbiote intestinal. En effet, la chirurgie bariatrique pourrait s'accompagner d'une amélioration du profil bactérien intestinal ce qui pourrait contribuer à la réduction des taux de facteurs inflammatoires circulants des sujets obèses après la perte de poids [809, 810]. On ne sait pas à l'heure actuelle si les changements du microbiote sont issus des modifications anatomiques suite à la chirurgie, des conséquences physiologiques (modification du métabolisme des acides biliaires, du pH, des hormones gastro intestinales ...) ou de l'impact de l'intervention sur le comportement alimentaire (modulation quantitative et qualitative de l'apport en nutriments). Une récente étude de Furet et al [809] a démontré une augmentation de l'espèce *Faecali bacterium prausnitzii* dans la flore intestinale après bypass gastrique : cette bactérie serait directement liée à la diminution de l'inflammation chronique de bas grade et négativement corrélée au diabète, indépendamment de l'apport calorique. Dans cette étude, les auteurs constataient également une augmentation du ratio bacteroidetes/firmicutes, déjà observée auparavant en cas de perte pondérale. Ainsi, il semble que les composantes du microbiote intestinal changent effectivement après chirurgie bariatrique et que certaines espèces impacteraient directement l'état d'inflammation chronique et l'homéostasie glucidique.

De plus, il semblerait que la diminution de l'inflammation après chirurgie bariatrique soit plus importante qu'après régime seul. Cette réduction de l'inflammation suite à la chirurgie est responsable non seulement de l'amélioration des comorbidités

métaboliques mais également d'une perte de poids plus importante qu'avec le régime seul (à apport calorique égal) [810], possiblement médiée par une réduction de la neuro-inflammation.

9.2.4 Relation entre l'évolution de l'inflammation et l'évolution des scores de dépression et de performances cognitives après chirurgie bariatrique.

9.2.4.1 Sur la dépression

Les études ayant évalué la relation entre amélioration du profil inflammatoires et évolution du statut neuropsychiatrique du patient obèse sont encore extrêmement rares et de faibles puissances.

La première étude réalisée sur le sujet a été menée par Emery et al. (2007) [811] sur une cohorte de 13 femmes caucasiennes obèses ayant subi une chirurgie de type bypass gastrique. 12 mois après l'intervention, une réduction significative du BMI et des taux sériques d'IL 6 et d'hsCRP étaient retrouvés. De la même façon les scores de dépression se voyaient améliorés de façon significative. La réduction des symptômes dépressifs étaient hautement corrélée avec la réduction de la CRP.

Une étude française par Capuron et al. (2011) [812] a été menée de façon prospective sur une cohorte de 101 femmes obèses soumise à un bypass gastrique. Les auteurs ont montré que le BMI à l'entrée de l'étude était corrélé de façon significative aux marqueurs de l'inflammation étudiés (IL 6, hsCRP, et les adipokines leptine et adiponectine). Après ajustement sur l'âge, le niveau de glycémie et l'IMC, les concentrations initiales de hs CRP et d'IL 6 étaient corrélées au niveau de dépression. De plus la chirurgie bariatrique était associée à une réduction des marqueurs de l'inflammation corrélée à la perte de poids. Par ailleurs après ajustement sur les variations de BMI, la décroissance des marqueurs de l'inflammation et en particulier de l'hs CRP était associée de façon significative avec l'amélioration des scores de dépression.

9.2.4.2 Sur les performances cognitives

Une étude très récente publiée en 2015 par Alosco et al. [813] a, quant à elle, montré que la réduction de la concentration de leptine était associée à une amélioration des fonctions cognitives à un an post opératoire. En effet cette étude menée sur une cohorte de 84 patients ayant subi une chirurgie bariatrique de type bypass gastrique a évalué la concentration sérique de leptine ainsi que différents domaines cognitifs avant et après chirurgie. Cette étude a montré que les concentrations les plus élevées de leptine avant la chirurgie étaient associées de façon significative aux performances cognitives les plus faibles. Par ailleurs après ajustement sur les facteurs de départ et sur les caractéristiques démographiques, il apparaissait que la diminution de la concentration de leptine était corrélée de façon significative avec l'amélioration de l'attention et des fonctions exécutives à 12 mois post opératoire.

Dans une autre étude menée sur un modèle animal, la perte de poids secondaire à une chirurgie de type bypass gastrique améliorait significativement les capacités d'apprentissage et une réduction concomitante et significative des marqueurs inflammatoires hippocampiques étaient retrouvée [814].

Lasselin et al. [815], sur une petite cohorte de patients obèses, ont montré que des concentrations élevées de marqueurs inflammatoires (hsCRP, leptine, hsIL-6 et hs TNF alpha) étaient associés significativement à de faibles performances cognitives (dans des tests de planification spatiale, d'empan spatial rétrograde, et de temps de réaction). La réduction des concentrations de marqueurs inflammatoires après chirurgie bariatrique était corrélée à une amélioration significative des fonctions exécutives. **A contrario** une étude récente américaine publiée par Hawkins et al. (2014) [816] et menée sur une cohorte de 77 patients obèses ayant subi une chirurgie bariatrique ne retrouve pas de relations entre l'amélioration du profil inflammatoire et cognitif un an après CB (fonction exécutive/langage et mémoire). Bien que cette étude ait mis en évidence une amélioration significative à la fois de l'attention et des fonctions exécutives un an après la chirurgie bariatrique, aucune association significative n'était retrouvée entre cette amélioration et la réduction de la concentration sérique d' hsCRP pré-opératoire.

Des études de plus grande puissance sont encore nécessaires pour préciser ce lien.

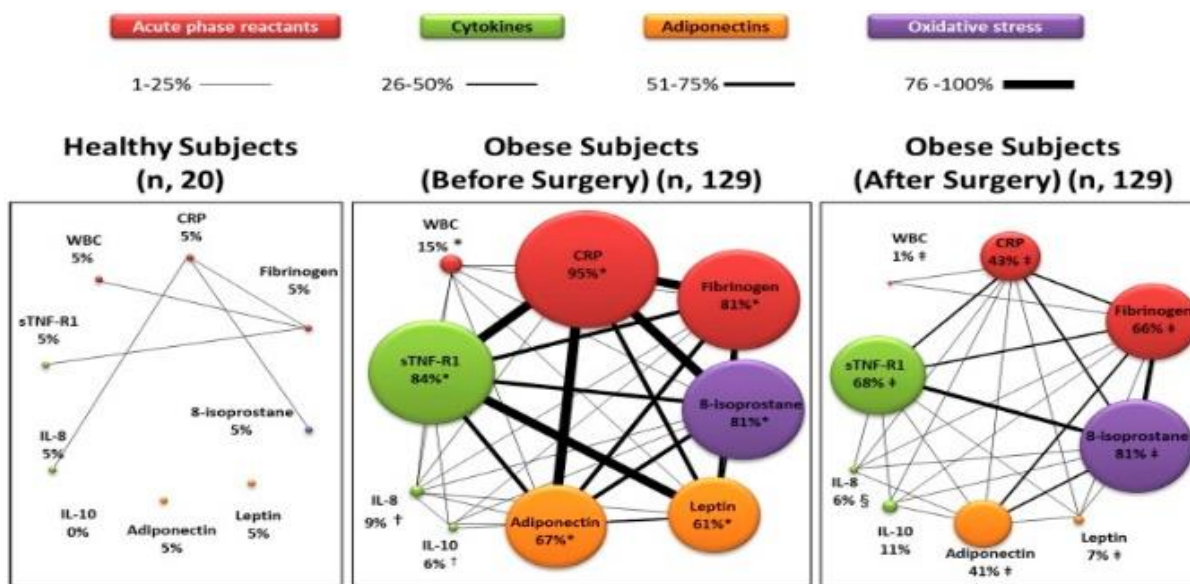
9.2.5 Résultats obtenus avec la sleeve gastrectomie

La majorité des études ayant évalué l'impact de la chirurgie sur les paramètres de l'inflammation ont été menées sur le bypass gastrique ou l'anneau gastrique. Il existe à l'heure actuelle encore peu d'études ayant évalué spécifiquement l'impact de la sleeve gastrectomie sur la réduction des marqueurs de l'inflammation.

Une première étude publiée en 2014 par Mallipedhi et al. [817] a évalué l'impact d'une telle intervention sur différents marqueurs (IL 6, IL 10, leptine, adiponectine, et CRP) dont les concentrations ont été mesurées en pré-opératoire puis à 1 mois et à 6 mois post-opératoire. Les résultats montrent une réduction significative des concentrations de leptine et de CRP à 1 mois et 6 mois après sleeve gastrectomie. Une réduction significative de l'IL 6 était observée 6 mois après l'intervention. Par contre, aucune différence significative concernant les concentrations d'adiponectine ou d'IL 10 n'était retrouvée. Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux retrouvés pour les autres techniques chirurgicales, à savoir que la perte de poids est accompagnée d'une réduction significative de nombreux paramètres de l'inflammation.

Une étude publiée en 2014 par Arismendi et al. [818] a elle aussi évalué l'impact d'une chirurgie de type sleeve gastrectomie sur les paramètres de l'inflammation suivants : adiponectine, CRP, IL 8, IL 10, leptine, sTNF-R1 et 8-isoprostane sur un groupe de 129 patients obèses morbides. Ces concentrations ont été comparées à

celles de 20 patients en bonne santé de poids normal (non-fumeur et sans trouble respiratoire, paramètres connus pour pouvoir élever les marqueurs inflammatoires). Les résultats de cette étude ont montré que l'obésité morbide était associée à une inflammation systémique qui n'était pas influencé de façon significative par le sexe, le statut tabagique, la présence d'un trouble respiratoire ou d'un syndrome métabolique. Par contre la perte de poids au décours d'une sleeve gastrectomie était associée à une réduction significative des concentrations des différents marqueurs évalués, qui ne retrouvaient toutefois pas les seuils de sujets normaux pondéraux en bonne santé, toutefois notons que l'effectif du groupe contrôle était faible.



(*) and (†): denote $p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively, between obese and healthy subjects.
 (‡) and (§): denote $p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively, between obese subjects before and after bariatric surgery.

Figure 11 : d'après Arismendi et al., 2014 [818] : Inflammation systémique chez les sujets en bonne santé et obèses avant et après chirurgie bariatrique.

Le pourcentage indiqué dans chaque cercle correspond à la prévalence de concentrations anormales (c'est à dire >95^{ème} percentile ou <5^{ème} percentile des contrôles) de la molécule étudiée dans la population correspondante.

En conclusion : La perte de poids par chirurgie bariatrique (bypass ou sleeve gastrectomie) s'accompagne d'une réduction significative des paramètres inflammatoires. Par ailleurs, il semblerait exister un lien entre l'amélioration des marqueurs de l'inflammation et l'amélioration des symptômes de dépression et des performances cognitives, qui reste à confirmer par des études de plus grandes puissances. On peut penser que la réduction de l'inflammation systémique et centrale via la chirurgie bariatrique pourrait contribuer à l'amélioration des symptômes dépressifs et des troubles cognitifs (en population générale mais aussi en population psychiatrique).

QUATRIEME PARTIE: PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE

Chapitre 10

Prise en charge de l'obésité dans la population générale

10.1 Introduction

10.1.1 Identification des patients

10.1.2 Objectif de la prise en charge

10.1.3 Bénéfices attendus d'une perte de poids intentionnelle sur les comorbidités.

10.2 Prise en charge du poids

10.2.1 L'histoire pondérale

10.2.2 Les règles hygiéno-diététique (RHD)

10.2.3 Efficacité inconstante des régimes chez la population générale

10.2.4 Pharmacothérapie

10.2.5 Les nouvelles perspectives des traitements pharmacologiques

10.2.5.1 L'association de la phentermine et du Topiramate

10.2.5.2 L'association naltrexone/bupropion

10.2.5.3 Lorcaserine

10.2.5.4 Liraglutide

10.2.6 Chirurgie bariatrique (CB)

10.2.6.1 Les indications

10.2.6.2 Les contre-indications

10.2.6.3 Le parcours du patient

10.2.6.4 Les techniques

10.2.6.4.1 Technique de l'anneau gastrique ajustable

10.2.6.4.2 Technique du bypass gastrique (ou court-circuit gastrique)

10.2.6.4.3 Sleeve gastrectomie ou gastrectomie en manchon longitudinal

10.2.6.5 Bénéfices attendus de la CB

10.2.6.5.1 Résultats concernant la perte de poids

10.2.6.5.2 Bénéfices somatiques de la CB

10.2.6.5.3 Impact sur la qualité de vie

10.2.6.6 Les complications

10.2.6.6.1 Péri opératoire de la CB

10.2.6.6.2 Complications fonctionnelles

10.2.6.6.3 Les carences nutritionnelles

10.2.6.7 Répercussions psychologiques et psychiatriques

La prise en charge du surpoids et de l'obésité est bien codifiée depuis une dizaine d'année avec des recommandations OMS sensiblement identiques pour tous les pays concernés par le problème. Les nombreuses publications récentes sur le sujet ont permis à l'ACC (American College of Cardiology) à l'AHA (American Heart Association) à la TOS (The Obesity Society) de présenter en 2013 une mise à jour sur l'évaluation et le traitement du surpoids et de l'obésité chez l'adulte [719].

10.1 INTRODUCTION

10.1.1 Identification des patients :

L'identification des patients se fait par le calcul de l'IMC (poids en kg divisé par le carré de la taille en m). C'est la mesure de référence qui définit les seuils de surpoids et d'obésité et permet donc d'identifier les patients les plus à risque de maladies cardiovasculaires ou autres comorbidités liées à l'obésité comme nous l'avons déjà évoqué.

La mesure du tour de taille est recommandée uniquement chez les patients avec un IMC <35 : un tour de taille >88 cm chez les femmes et >102 cm chez les hommes indique un risque cardiometabolique accru. Cette mesure n'est pas nécessaire chez les patients avec un IMC >35 car selon toute vraisemblance leur tour de taille est élevé, et cela n'apportera pas d'information supplémentaire sur leur risque cardiometabolique

10.1.2 Objectif de la prise en charge :

L'objectif de la prise en charge varie en fonction de l'IMC du patient.

Pour les patients avec un **IMC normal ou en surpoids sans comorbidités associées**, il est recommandé de stabiliser le poids dans un but préventif. L'activité physique (AP) doit être d'emblée conseillée à cette population afin de les aider dans leur démarche préventive (AP de type aérobie, d'intensité modérée, d'une durée >150 min/semaine) [820].

Par contre, il est recommandé aux patients en **surpoids avec comorbidités** (diabète de type 2, pré-diabète, HTA, dyslipidémie, tour de taille élevé) ou **obèses (avec ou sans comorbidité)** de perdre du poids. L'objectif est de perdre 5 à 10% du poids initial sur 6 mois puis d'essayer de maintenir cette perte de poids par la suite. Cette faible perte de poids initiale est suffisante pour permettre des améliorations significatives des maladies métaboliques et du risque global de mortalité [820].

Avant de détailler la prise en charge du surpoids il est important de rappeler que l'obésité augmente le risque de pathologies métaboliques (HTA, DT2, dyslipidémie..), mécaniques (apnées du sommeil, douleurs articulaires..) et de cancers (colon, utérus, sein..) et par conséquent le médecin doit les rechercher dans le cadre de la prise en charge et prendre les mesures adéquates.

10.1.3 Bénéfices attendus d'une perte de poids intentionnelle sur les comorbidités.

De nombreuses études ont rapporté qu'une perte de poids d'environ 5 à 10% contribuait à d'importants bénéfices pour la santé, [821, 822, 823] dont l'intensité est influencée par le sexe, le caractère intentionnel de la perte de poids et l'existence de comorbidités [824].

D'après les recommandations du Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) et du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), une perte de poids modeste (5% à 10 %) et prolongée chez les sujets obèses [825, 826] :

- Améliore le profil lipidique du patient
- Réduit les handicaps liés à l'arthrose
- Réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cancer et la mortalité par diabète dans certains groupes de patients
- Diminue la pression sanguine
- Améliore le contrôle de la glycémie
- Réduit les risques de diabète de type 2
- Améliore les capacités respiratoires des patients asthmatiques

Plusieurs revues de la littérature parues en 2007 [824] et 2009 [827] ont montré l'intérêt de cette perte de poids sur les comorbidités de l'obésité et la prévention des facteurs de risques des maladies cardio-vasculaires : hypertension artérielle, perturbation du profil lipidique, diabète ou intolérance au glucose.

10.2 PRISE EN CHARGE DU POIDS :

10.2.1 L'histoire pondérale

L'histoire pondérale recherche : les antécédents familiaux d'obésité, le poids dans l'enfance, les facteurs favorisants (hypothyroïdie, grossesses, arrêt du tabac, iatrogène..). Ces informations importantes permettent de déterminer l'origine du surpoids (génétique et/ou environnementale) et la possibilité d'agir sur les facteurs modifiables (traitement de l'hypothyroïdie, prise en charge du stress, modification des traitements médicamenteux..). De plus les différents régimes entrepris par le patients et leur efficacité doivent être évalués afin d'identifier et de corriger les erreurs commises par le passé.

Une fois ces informations collectées la prise en charge peut débuter. Elle se fait par le biais : des règles hygiéno-diététiques, de la pharmacothérapie et de la chirurgie bariatrique [820].

10.2.2 Les règles hygiéno-diététique (RHD)

Elles représentent la pierre angulaire de la lutte contre l'obésité et sont en première ligne dans la prise en charge. Les principales composantes des RHD sont : le régime hypocalorique, le programme d'activité physique, la thérapie comportementale. Ces 3 composantes sont implémentées en 2 phases (active et maintien) [820].

Le régime hypocalorique : on recommande un régime modérément hypocalorique qui correspond à un déficit d'environ 500 Kcal/j qui peut être atteint avec un régime à 1200-1500 Kcal/j pour une femme et 1500-1800 Kcal pour un homme. Le régime doit être personnalisé en fonction des habitudes et de l'état de santé du patient (régime méditerranéen, antidiabétique, pauvre en graisse, pauvre en glucides, compléments alimentaires...). Le régime à très basse calories (<800 Kcal/j) est possible sous supervision médicale rapprochée [820].

Programme d'activité physique (AP) : une AP de type aérobie et d'intensité modérée (marche rapide), d'une durée >150 min /semaine représente un minimum. Une AP de 200 à 300 min/semaine est nécessaire afin de faciliter le maintien du poids perdu [820].

Thérapie comportementale : l'objectif ici est d'aider le patient à garder une motivation suffisante pour poursuivre le régime et l'activité physique. Ces programmes multidisciplinaires avec un suivi rapproché sont associés à une perte de poids plus importante. Les composantes principales de ses approches comportementales sont : l'auto-surveillance, la résolution des problèmes, l'éducation nutritionnelle, le contrôle des stimuli ou encore la restructuration cognitive. L'auto surveillance de l'AP et de l'apport alimentaire aide à surveiller les progrès réalisés. La résolution des problèmes peut corriger les comportements identifiés comme problématiques (par exemple comment s'adapter lors des sorties entre amis), le contrôle des stimuli consiste à modifier son environnement immédiat jugé obésogène (comme ne pas garder des aliments gras et sucrés dans la maison) et la restructuration cognitive consiste à apprendre à chasser les idées reçues sur l'obésité (« je ne maigrirai jamais », « mon obésité est génétique », « je dois toujours finir mon assiette »...).

Pour augmenter l'efficacité des thérapies, il est important de fixer des objectifs successifs réalistes au patient afin qu'il puisse les atteindre avec succès [820].

La prise en charge par les RHD doit se faire en deux phases :

- *la phase initiale* est la phase active, où le suivi se fait de manière très rapprochée par des sessions hebdomadaires pendant les 6 premiers mois.

- *la phase de maintien du poids perdu* qui consiste (après 6 mois à 1 an de phase active) en des interactions moins fréquentes que la phase active dispensées en consultation, par téléphone, mail ou internet.

Il est clairement recommandé d'adresser les patients à un professionnel (nutritionniste, diététicienne, éducateur sportif, psychologue spécialisée) ou bien dans des centres spécialisés pour la prise en charge [820].

Evaluation et suivi des RHD : Si la perte de 5 à 10 % du poids initial est atteinte au bout de 6 mois on peut parler de succès des RHD. L'amélioration des comorbidités (DT2, HTA) peut s'avérer très significative après une telle perte de poids et la surveillance de ces comorbidités doit se faire en parallèle. Certains patients auront besoin de mesures hygiéno-diététiques additionnelles (suivi diététique plus rapproché, intensification de l'activité physique) pour atteindre cet objectif.

Une fois l'objectif atteint, une phase de maintien de la perte de poids doit être initiée. La stratégie à suivre par le patient consiste à garder un contact fréquent avec son (ses) interlocuteur(s) (plus d'une fois par mois), soit en consultation, soit par téléphone ou par internet. Se peser souvent (plus d'une fois par semaine), garder un régime basse calorie et une AP soutenue (>200 minute par semaine) sont des mesures associées à un meilleur maintien du poids à long terme [820].

Une prise en charge optimale de l'obésité par les RHD permet une perte moyenne de 8 kg (environ 5 à 10% du poids initial) sur les 6 premiers mois, suivi d'un plateau puis d'une reprise graduelle d'environ 1 à 2 kg par an. Dans le scénario le plus optimiste on peut espérer que 30 à 60% des patients conserveront une perte de poids >5% deux ans après le début de leur prise en charge. L'usure des RHD face aux stimuli obésogènes permanent de l'environnement explique en partie l'échec très fréquent de la prise en charge à moyen et surtout long terme [820].

10.2.3 Efficacité inconstante des régimes dans la population générale

Les RHD proposées en pratique ont une efficacité inconstante et sont souvent difficiles à maintenir au long cours et grevées de nombreuses rechutes.

Une méta-analyse de 29 études menée par Anderson et al. publiée en 2001 [828] montrait que les régimes hypo-énergétiques équilibrés entraînaient au bout de 5 ans, pour ceux non perdus de vue, une perte moyenne de poids de 2 kg (soit 2,1% du poids total moyen). 17% de ceux qui ont perdu du poids ont pu le maintenir tout au long du suivi. Dans cette étude les régimes très hypocaloriques (VLCD ou very low calorie diet) permettaient d'obtenir les meilleurs résultats mais le pourcentage de perdus de vue était plus important que dans les autres groupes (plus de la moitié des sujets).

Une revue de la littérature menée par Wing et al. publiée en 2005 [829] indiquait que seuls 20% des sujets maintenaient une perte de poids de plus de 10% du poids initial au bout d'un an.

Dans une autre méta-analyse publiée en 2007 par Franz et al. [830] prenant en compte 80 études randomisées évaluant la perte de poids sur des durées minimales de un an par différentes méthodes non chirurgicales telles que régime seul, régime associé à l'exercice physique, exercice seul, méthodes pharmacologiques (Orlistat et Sibutramine) et conseils diététiques seuls, les résultats montraient (pour les programmes d'interventions utilisant les régimes à type de restriction calorique et les méthodes pharmacologiques) une perte de poids moyenne de 5 à 8,5 kg (soit 5 à 9 % du poids corporel total) durant les 6 premiers mois suivie d'un plateau précédant la reprise pondérale pour la majorité des participants.

Une étude menée en 2011 par Hansel et al. [831] concernant 4761 internautes montrait qu'à plus de 4 ans, 80% des sujets avaient repris le poids perdu.

Une autre étude a montré que 95% des sujets reprennent le poids perdu à 5 ans, indépendamment de la perte de poids initial.

Par ailleurs notons que l'échec des régimes serait d'autant plus important que l'obésité est ancienne, sévère, avec une histoire de yoyo pondéral, de trouble du comportement alimentaire et de contexte socio-économique défavorisé. En effet les raisons de l'échec des régimes traditionnels sont nombreuses et peuvent être de plusieurs ordres : comportementales, psychologiques, métaboliques, et hormonales et sont en partie liées entre elles [832].

Au contraire un succès serait plus fréquemment associé à une activité physique accrue ainsi qu'une bonne adhésion aux soins [832].

Les patients obèses n'ayant pas réussi à perdre plus de 5% de leur poids initial par les RHD seules peuvent bénéficier soit d'une pharmacothérapie soit d'une CB en fonction de leur IMC et des comorbidités associées [820]. Ces thérapies adjuvantes doivent se faire toujours en association aux RHD.

10.2.4 Pharmacothérapie

Les patients présentant un IMC >30 kg/m² ou un IMC >27 kg/m² avec au moins une comorbidité pourront bénéficier d'une pharmacothérapie comme traitement adjuvant aux RHD. Les médicaments disponibles sur le marché agissent soit par le contrôle de l'appétit, soit par la diminution de l'absorption des graisses [820].

En France seul l'Orlistat (inhibiteur des lipases gastro-intestinales) bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il permet en moyenne une perte de poids supplémentaire de 3 kg par rapport aux RHD seules. Ces résultats modestes, associés à des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents (douleurs

abdominales, selles impérieuses, ballonnements, incontinence fécale) ainsi qu'un prix élevé (100 euros pour 1 mois de traitement non remboursé) en limitent considérablement l'utilisation. D'autres traitements plus récents approuvés par la FDA mis sur le marché ont montré une efficacité supérieure [820].

10.2.5 Les nouvelles perspectives des traitements pharmacologiques

De nouveaux traitements ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis avec des résultats encourageants n'ont pas encore reçu l'AMM en France jusqu'à présent.

10.2.5.1 L'association de la phentermine et du topiramate

Cette association est commercialisée sous le nom de QSYMIA® aux États-Unis depuis 2012 [833]. Il s'agit d'une association de la phentermine qui est un dérivé d'amphétamine agoniste dopaminergique et adrénérgique et de topiramate, un antiépileptique qui agit sur les récepteurs GABA [834].

Deux études cliniques [835, 836] sur un an incluant au total 3700 personnes obèses ou en surpoids ont montré que les personnes ayant reçu Qsymia® en association avec une prise en charge hygiéno-diététique classique avaient perdu en moyenne 6,7 à 8,9% de leur poids corporel (en fonction des doses) et entre 62% et 69% des patients avaient perdu au moins 5% de leurs poids contre seulement 20% des patients recevant le placebo associé aux règles hygiéno-diététiques. Les principaux effets secondaires étaient l'insomnie, la sécheresse buccale, la constipation et les paresthésies. La fréquence des effets indésirables neuropsychiatriques semblent aussi importante allant jusqu'à 23% des patients traités à pleine dose avec des risques de dépression, d'anxiété, d'insomnie et de troubles cognitifs. Le mode d'action est encore inconnu mais agirait probablement au niveau des centres de la satiété de l'hypothalamus [835, 836].

Les risques liés à la phentermine sont ceux des autres amphétaminiques anorexigènes: troubles neuropsychiques (céphalées, insomnies, nervosité, dépression, etc.), cardiovasculaires (hypertension artérielle, palpitations, troubles du rythme cardiaque), plus rarement des hypertensions artérielles pulmonaires et des valvulopathies [834].

Notons que le topiramate est parfois utilisé en traitement adjuvant de la dépression bipolaire même si le niveau de preuve est insuffisant pour recommander la prescription du topiramate dans le trouble bipolaire. Paradoxalement le topiramate est associé à une mauvaise tolérance psychiatrique (nervosité, irritabilité, labilité émotionnelle, réactions psychotiques, dépression) et cognitive (ralentissement intellectuel, troubles du langage et de l'élocution, troubles de la concentration).

10.2.5.2 L'association naltrexone/bupropion

Commercialisée aux Etats-Unis (2014) sous le nom de Contrave® et de Mysimba® en Europe. (Agréée par l'agence européenne des médicaments mais n'ayant toujours pas d'AMM en France), la naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés et le bupropion un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Les études ont montré une perte de poids moyenne de 4,8% à un an chez les patients prenant ce traitement en association avec une prise en charge hygiéno-diététique. Les principaux effets secondaires sont les nausées, la constipation, les maux de tête et les vomissements. Parmi les contre-indications on retrouve les TCA (anorexie, boulimie), l'usage incontrôlé d'alcool ou de drogue et la prise d'IMAO. La prudence est recommandée chez les patients aux antécédents psychiatriques [837].

10.2.5.3 Lorcasérine

Commercialisée aux Etats-Unis (2012) sous le nom de Belviq® [838], la Lorcasérine est un agoniste des récepteurs à la sérotonine 5HT-2c, qui a montré une certaine efficacité dans l'addiction à la nicotine ou à la cocaïne. Elle a par ailleurs montré un effet sur la perte de poids grâce à son action sur la satiété [838]. Mais elle n'est pas disponible sur le marché français pour l'instant. Les études ont montré des pertes de poids moyennes allant de 3 à 3,7% du poids initial en association à la prise en charge hygiéno-diététique à un an [839,840]. Près de 50% des patients traités avaient perdu plus de 5% de leur poids (contre 23% pour le groupe placebo). Les principaux effets secondaires sont les maux de tête, les nausées, la sécheresse buccale l'asthénie et la constipation. La Lorcasérine est à utiliser avec précaution chez les patients recevant des ISRS en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Notons que la demande d'AMM avait été rejetée en 2010 aux États-Unis en raison des risques de valvulopathies, de troubles psychiatriques tels que la psychose et de tumeurs mammaires et cérébrales (constatées chez les rats).

10.2.5.4 Liraglutide

Commercialisée sous le nom de Saxenda® aux Etats-Unis, la liraglutide est un agoniste du récepteur au GLP-1 (glucagon-like peptide-1) essentiellement utilisé à des doses plus faibles (jusqu' à 1,8 mg) pour le traitement du diabète de type 2. Ces incrétines ou GLP-1 stimulent principalement la sécrétion d'insuline et réduisent celle du glucagon. Par ailleurs, elles induisent aussi une baisse de la sensation de faim et une rapide satiété par stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ainsi qu'en ralentissant la motilité gastrique [841].

Chez les patients obèses, le taux endogène des incrétines est abaissé [841].

Les résultats des études ont montré une perte de poids moyenne de 4,5% à un an en association aux RHD. 62% des patients traités avaient perdu au moins 5% de leur poids par rapport aux 34% des patients traités par placebo [842].

Alors que les principaux effets secondaires sont les nausées, les vomissements, les diarrhées, l'agence américaine du médicament a relevé quelques cas de pancréatite aiguë, de calculs biliaires, d'atteinte rénale, d'augmentation du rythme cardiaque, ainsi que de tumeurs de la thyroïde observées chez le rat, contre-indiquant le médicament en cas d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome thyroïdien, ou de syndrome néoplasique endocrinien. Il n'existe pas de contre-indications neuro-psychiatriques à ce traitement et il ne semble pas exister d'effets secondaires de cet ordre [843].

Ce traitement a été agréé par l'agence européenne des médicaments mais n'a toujours pas reçu l'AMM en France. La liraglutide est toutefois autorisée en France dans le traitement du diabète de type 2 depuis 2009.

En conclusion, ces médicaments qui ne sont pas disponibles à l'heure actuelle sur le marché français, montrent certes une efficacité supérieure aux règles hygiéno-diététiques seules sur la perte de poids, mais les études réalisées sont de courtes durées et ces traitements seraient, dans tous les cas, à utiliser avec une grande prudence chez les patients atteints de troubles mentaux en raison de leur action sur des récepteurs centraux (en dehors de la Liraglutide).

10.2.6 Chirurgie bariatrique (CB)

Les patients présentant un IMC >40 ou un IMC >35 avec au moins une comorbidité peuvent bénéficier d'une CB. Cette prise en charge, bien codifiée par la HAS, consiste en une approche multidisciplinaire (endocrinologue ou nutritionniste, diététicienne, pneumologue, gastro-entérologue, psychologue ou psychiatre, chirurgien) en pré et en post-opératoire afin de bien évaluer le rapport bénéfique/risque du patient.

Même si le développement de la CB est en plein essor (sept fois plus d'intervention entre 1997 et 2006) [844], elle ne doit être proposée qu'après une prise en charge suffisamment longue et après une évaluation multidisciplinaire, selon les recommandations éditées par la Haute Autorité de Santé en janvier 2009 [844].

10.2.6.1 Les indications

La CB peut être envisagée chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes (Haute Autorité de Santé) [844] :

- IMC supérieure à 40 kg/m² ou IMC supérieure à 35 associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie notamment : hypertension artérielle, syndrome d'apnée du sommeil et autre trouble respiratoire

sévère, désordres métaboliques sévères (en particulier diabète de type 2), maladies ostéo-articulaires invalidantes, stéato-hépatite non alcoolique.

- En deuxième intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois (perte de poids insuffisante ou absence de maintien de la perte de poids)
- Chez des patients bien informés au préalable, ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoire pluridisciplinaire, ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme.
- Avec un risque opératoire acceptable

10.2.6.2 Les contre-indications

Les contre-indications de la CB sont les suivantes (Haute autorité de santé) [844]

- Les troubles cognitifs ou mentaux sévères non stabilisés
- Les troubles du comportement alimentaire sévères et non stabilisés
- L'incapacité prévisible des patients à participer à un suivi médical prolongé
- La dépendance à l'alcool et autres toxicomanies
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme
- Les contre-indications à l'anesthésie générale

Il est par ailleurs précisé le caractère potentiellement temporaire des contre-indications, et la possibilité de reconsidérer la situation après leur prise en charge.

10.2.6.3 Le parcours du patient

Le parcours du patient intéressé par la CB est précisément décrit afin d'améliorer la qualité des soins et de standardiser la prise en charge multidisciplinaire. Une évaluation médico-chirurgicale va permettre l'évaluation du patient à travers la réalisation de différents examens préopératoire ainsi qu'une évaluation psychologique et /ou psychiatrique pour identifier les contre-indications psychiatriques qui sera détailler ultérieurement.

10.2.6.3.1 Parcours préopératoire

Les recommandations de l'HAS concernant l'évaluation pré-opératoire sont les suivantes [844] :

- Réalisation d'un bilan et prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires, métaboliques dont la stéato-hépatite, respiratoires afin réduire le risque opératoire.
- Une évaluation du comportement alimentaire et la prise en charge d'un éventuel trouble du comportement alimentaire.
- Un bilan nutritionnel et vitaminique (dosages d'albumine, hémoglobine, ferritine et coefficient de saturation en fer, transferrine, calcémie, vitamine D, vitamines B1, B9, B12) et une correction des déficits éventuels.
- Une évaluation des capacités de mastication.

- Une endoscopie œsogastroduodénale et la recherche d'*Helicobacter pylori*.
- L'évaluation psychologique ou psychiatrique est recommandée pour tous les patients candidats à la chirurgie bariatrique.

La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique ciblant la diététique et l'activité physique est recommandée dès la période pré-opératoire.

La décision d'intervention est prise à l'issue d'une concertation de l'équipe pluridisciplinaire. Un coordinateur référent est identifié pour chaque patient et les conclusions de cette concertation doivent être formalisées et transcrites dans le dossier du patient, communiquées au patient, à tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire ainsi qu'au médecin traitant. Les recommandations de la HAS n'ont pas de valeur impérative, il ne s'agit pas d'une réglementation insérée au Code de la Santé publique mais d'un consensus professionnel.

10.2.6.3.2 Suivi post-opératoire

Un suivi post-opératoire sera ensuite entrepris au décours de l'intervention [844].

Le suivi après l'intervention doit être assuré toute la vie. En effet la chirurgie n'est qu'une étape dans l'histoire de l'obésité, et il existe un risque de complications tardives (chirurgicales ou nutritionnelles) ainsi que de reprise de poids.

Le contenu du suivi : selon les recommandations de la HAS [844], le suivi et la prise en charge du patient après chirurgie bariatrique s'intègre dans le cadre d'un programme personnalisé, il est assuré par l'équipe pluridisciplinaire qui a posé l'indication opératoire, en liaison avec le médecin traitant. Ce suivi doit être assuré la vie durant, en raison du caractère chronique de l'obésité et du risque de complications tardives, qu'elles soient d'ordre chirurgicales ou nutritionnelles. Les patients devraient être vus au moins 4 fois la première année, puis au minimum une à deux fois par an par la suite, cependant la fréquence des visites doit être adaptée à la procédure et au patient.

Suivi post-opératoire précoce:

Les 3 premiers mois : les premiers jours et premières semaines exposent aux risques de complications chirurgicales, quelle que soit la technique, à savoir les perforations, les fuites digestives, les complications hémorragiques et les occlusions. Ce suivi est donc assuré par l'équipe chirurgicale et de préférence par l'équipe spécialisée en nutrition ayant posé l'indication opératoire. Il est recommandé de donner au patient une carte ou un livret donnant les informations sur l'intervention réalisée et les suppléments prescrits [844].

Suivi à moyen et long terme :

Après la chirurgie bariatrique, il est recommandé [844] :

- D'évaluer la perte de poids et sa cinétique.
- De surveiller les comorbidités, notamment le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le syndrome d'apnée du sommeil, la stéato-hépatite non alcoolique.
- D'évaluer la qualité de vie du patient.
- De mener une enquête alimentaire et de réitérer les conseils diététiques.
- De rechercher les signes cliniques de dénutrition ou de carences vitaminiques, notamment les signes neurologiques.
- De réaliser un bilan nutritionnel et vitaminique orienté par la clinique et la technique opératoire, dès 3 mois, renouvelé à 6 mois, puis au moins annuellement.
- D'adapter les posologies des traitements en cours en cas de chirurgie malabsorptive pouvant entraîner une malabsorption de médicaments tels que les anticoagulants, les hormones thyroïdiennes, les anti-épileptiques.
- De recourir à une supplémentation systématique après chirurgie malabsorptive dont la durée ne peut être précisée, à vie par défaut. La supplémentation peut être renforcée en cas de situations particulières par voie parentérale.
- De prévenir les patients des risques auxquels ils sont exposés en cas de carence, des risques encourus en l'absence de supplémentation et des signes d'alarme faisant suspecter une carence grave, notamment les signes neurologiques (paresthésies, troubles mnésiques, troubles sensoriels avec baisse d'acuité visuelle).

10.2.6.4 Les techniques

Le choix de la technique chirurgicale dépend de nombreux paramètres : perte de poids souhaitée, risque potentiel à moyen et long terme, réversibilité, complexité chirurgicale, expérience de l'équipe chirurgicale.

Les différentes techniques existant à l'heure actuelle sont :

10.2.6.4.1 Technique de l'anneau gastrique ajustable

Il s'agit de la mise en place d'un anneau péri-gastrique gonflable, placé autour de la partie supérieure de l'estomac, pour obtenir un calibre variable séparant un compartiment d'amont calibré à 15 ml « petite poche gastrique », du reste de l'estomac [845, 846].

Cet anneau est relié à un site implantable placé dans le tissu sous cutané abdominal (face antérieure du muscle droit de l'abdomen). Ceci permet l'injection de liquide ou air au sein de l'anneau et d'obtenir ainsi un calibre variable de celui-ci.

La gastroplastie par anneau modulable s'inscrit dans le développement des techniques mini-invasives. L'intervention se pratique, sauf impossibilité, par voie coelioscopique limitant les complications et évitant l'inconfort d'une laparotomie.

Sa durée de réalisation est relativement courte de 45 min à 1h30 et la durée d'hospitalisation varie de 2 à 3 jours selon les équipes. Cette technique est dite «réversible» puisque l'anneau de silicone qui entoure l'estomac n'est ni agrafé ni réséqué.

En effet, en cas d'ablation de l'anneau, l'anatomie est restaurée.

Par l'injection de liquide au niveau de la chambre implantable, il est possible de resserrer ou desserrer l'anneau permettant ainsi l'ajustement de la petite poche gastrique. La satiété du patient et donc l'amaigrissement peuvent être ainsi régulés [845, 846].

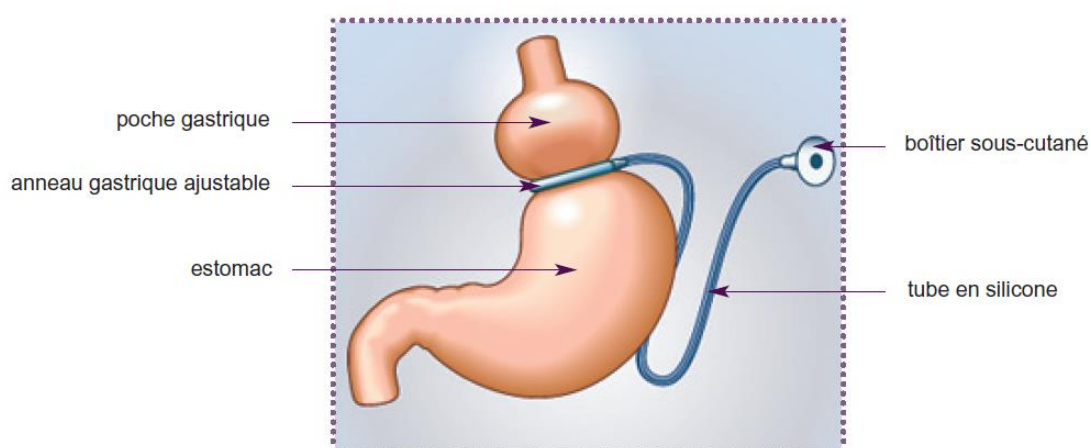


Figure 12 : technique de l'anneau gastrique ajustable

10.2.6.4.2 Technique du bypass gastrique (ou court-circuit gastrique)

L'opération consiste en une bipartition de l'estomac, créant ainsi une poche de 20 à 30 cm³. Il est alors nécessaire d'anastomoser la poche gastrique, qui constitue un cul de sac, avec l'intestin grêle. Le grêle est sectionné à une distance de 25 à 100 cm de l'angle de Treitz (anse bilio-pancréatique). La partie distale du grêle est alors anastomosée à la poche gastrique. Le rétablissement de la continuité du grêle est assuré par une anastomose latérale entre 100 et 150 cm plus bas que l'anastomose gastro-jéjunale, cette section de l'intestin grêle étant dénommée "anse alimentaire". Cette chirurgie est aujourd'hui quasi exclusivement réalisée sous coelioscopie.

Le principe de fonctionnement du by-pass est essentiellement lié à la réduction importante des volumes alimentaires, mais aussi par mise en charge rapide de l'intestin grêle par le bol alimentaire voire un certain degré de malabsorption du fait de l'exclusion d'une partie du grêle [845,846].

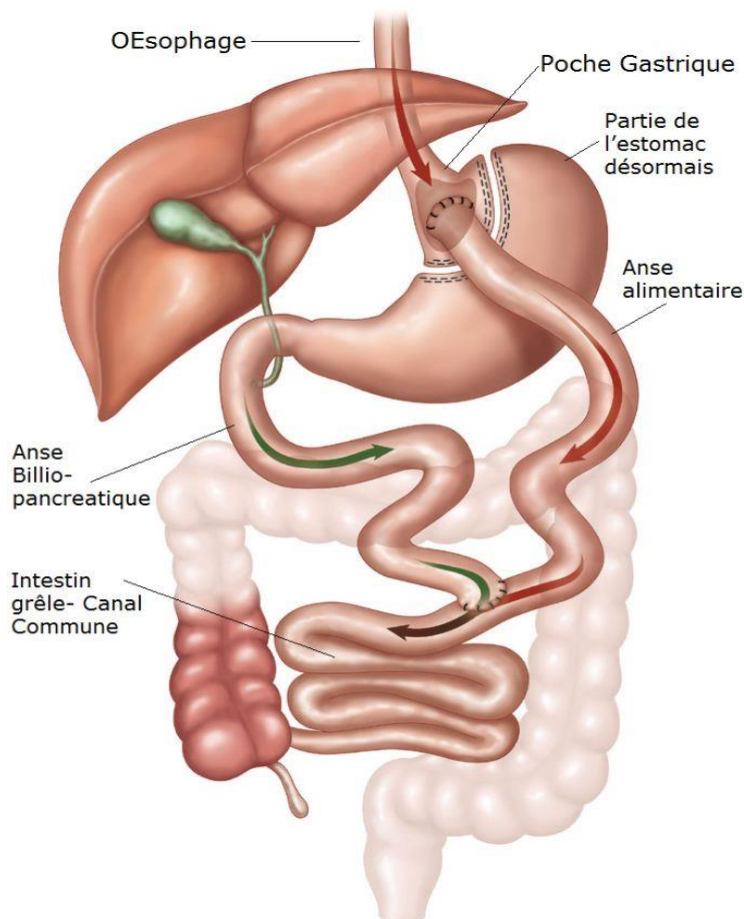


Figure 13 : technique du bypass gastrique

10.2.6.4.3 Sleeve gastrectomie ou gastrectomie en manchon longitudinal

Cette technique chirurgicale implique une résection longitudinale de l'estomac allant de l'antrum gastrique à l'angle de Hiss (angle formée entre le fundus = grosse tubérosité et l'œsophage) enlevant environ les 2/3 de l'estomac. Elle est généralement réalisée sous anesthésie générale par coelioscopie mais aussi par laparotomie. C'est la technique de choix en France et nous avons décidé de nous concentrer sur celle-ci dans notre travail de thèse.

La sleeve gastrectomie permet une perte pondérale durable et une amélioration des comorbidités associées à l'obésité.

Au moins deux mécanismes physiopathologiques entrent en jeu :

- La diminution du volume gastrique permettant une réduction des apports alimentaires sans mécanisme de malabsorption
- L'action anorexigène par effondrement des taux de ghreline du à la résection du fundus, lieu de production principal de cette hormone [845, 846].

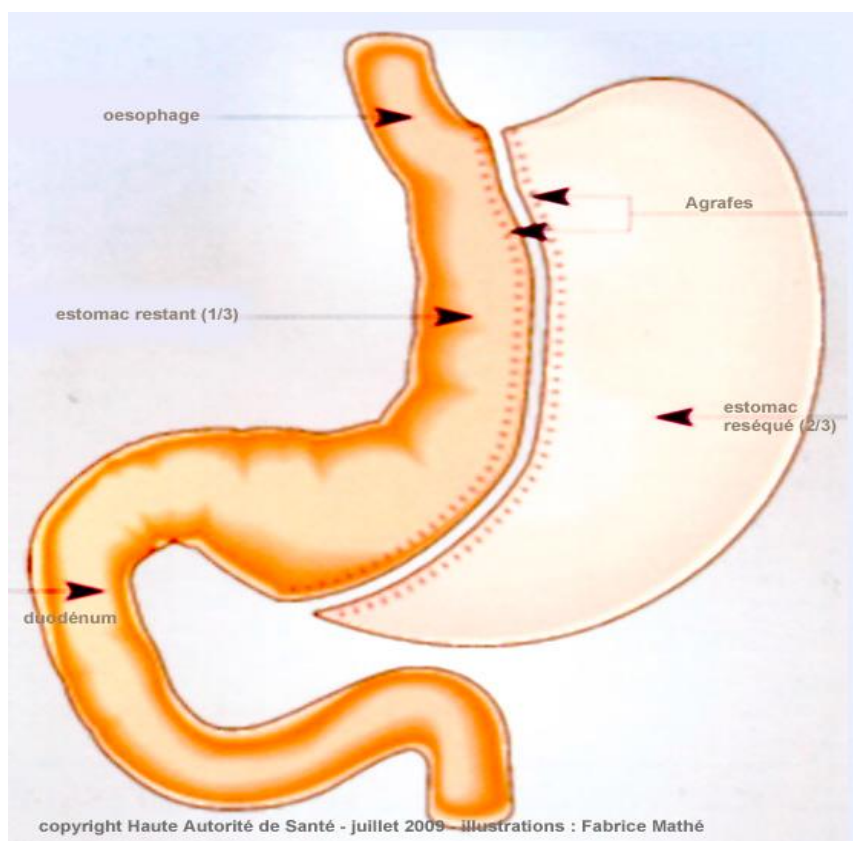


Figure 14 : technique de la sleeve gastrectomie

D'autres techniques chirurgicales plus lourdes existent telles que la dérivation bilio-pancréatique.

10.2.6.5 Bénéfices attendus de la chirurgie

10.2.6.5.1 Résultats concernant la perte de poids suite à la chirurgie bariatrique

Au niveau de l'individu la perte de poids s'exprime par le nombre de kilogrammes perdus, c'est ce que le patient retiendra. La perte de poids est le critère de jugement le plus souvent utilisé dans la littérature [847], mais la manière de l'exprimer est souvent différente d'une étude à l'autre (pourcentage d'excès pondéral, index de masse corporelle).

Dans la littérature chirurgicale, les résultats sont le plus souvent exprimés en «perte d'excès de poids» [847].

L'excès de poids est défini comme suit : poids idéal – poids, selon les Metropolitan tables.

Les Metropolitan tables sont issues des données de compagnies d'Assurance concernant 4,2 millions d'assurés canadiens et américains suivis pendant 18 ans de 1954 à 1972, présentant des intervalles larges de poids en fonction du sexe et de la taille, avec une moyenne sélectionnée comme étant le poids idéal.

La perte d'excès de poids en pourcentage se calcule comme suit :

$$\text{PEP (p.100)} = (\text{poids pré-opératoire} - \text{poids actuel}) / (\text{poids pré-opératoire} - \text{poids idéal}) \times 100$$

L'étude SOS (Swedish Obese Subject Trial) [848] représente une des principales sources d'information concernant les résultats à long terme de la CB en comparaison à un groupe contrôle. Elle se base sur 2010 patients obèses qui ont subi une CB (Bypass gastrique (13%) anneau (19%) et gastroplastie verticale calibrée (68%)) comparés à un groupe contrôle de 2037 sujets obèses contemporains non opérés recevant un suivi habituel de l'obésité. L'âge des patients était compris entre 37 et 60 ans et l'IMC ≥ 34 kg/m² pour les hommes et ≥ 38 kg/m² chez les femmes. Le suivi variait de 10 à 20 ans. Les résultats ne reflètent cependant pas la situation actuelle du fait des progrès importants de la CB par rapport aux patients opérés dans les années 90 qui ont été inclus dans cette étude.

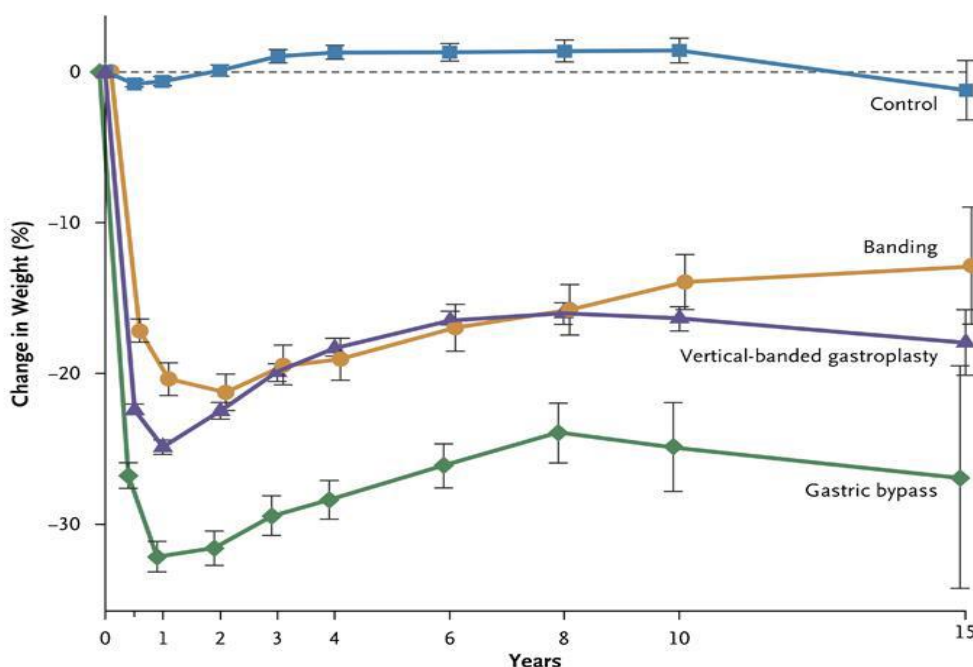


Figure 15 : D'après Sjostrom et al. , 2007 [848]

Etude SOS – Perte de poids à 15 ans selon les différentes techniques chirurgicales

Le changement moyen du poids corporel pour le groupe opéré après 2, 10, 15 et 20 ans est de -23%, -17%, -16% et -18% pour le groupe CB et 0%, 1%, -1% and -1% pour le groupe contrôle respectivement. La perte de poids est maximale à 2 ans pour se stabiliser vers 8-10 ans. Les résultats varient aussi selon la technique utilisée, ils sont nettement supérieurs à 15 ans pour le bypass gastrique (27%) par rapport aux techniques de l'anneau ou de la gastroplastie verticale calibrée (11%).

L'échec ou le succès de la perte de poids à long terme ont été associés à des facteurs comportementaux et démographiques, les patients jeunes, de sexe féminin et d'origine caucasienne étant les patients ayant les meilleurs résultats post-opératoires.

- Sleeve gastrectomie et perte de poids

L'étude SOS n'intègre pas la sleeve gastrectomie qui n'était pas pratiquée à l'époque.

Or, la sleeve gastrectomie est devenue depuis 2011 l'intervention chirurgicale bariatrique la plus effectuée.

L'efficacité sur la régression pondérale est aujourd'hui bien documentée.

En effet, une publication de 2012 montre dans une revue de 6 études que la perte de poids, avec un minimum de recul de 5 ans, oscille entre 53% et 70% de perte d'excès de poids, ce qui équivaut à celle obtenue avec la technique du bypass gastrique [849].

- Concernant les «échecs de perte de poids»

La littérature ne retrouve pas de différence significative entre bypass gastrique et sleeve gastrectomie en ce qui concerne «les échecs», habituellement considérés comme un pourcentage de PEP (pourcentage d'excès de poids) <50%. Ainsi à 1, 2 et 3 ans la proportion des patients concernés par «l'échec» est de 22%, 5,4% et 4% après BPG et de 25%, 10%, et 7,5% après SG [850,851]. Avec 5 ans de recul, la différence entre BPG et SG n'est pas significative bien qu'il y ait moins de patients en échec après BPG (12,7% contre 22,2% avec SG).

10.2.6.5.2 Bénéfices somatiques attendus de la chirurgie bariatrique

Les résultats suivants sont tous issus de l'étude SOS concernant les données sur la mortalité et les comorbidités somatiques [848].

- Mortalité

Durant la période d'observation, 129 sujets (6,3%) sont décédés dans le groupe témoin comparé aux 101 patients (5%) dans le groupe chirurgie, ce qui correspond à une réduction de 24 % du risque relatif de mortalité totale.

Cette étude prospective montre qu'il existe bien une nette diminution de la mortalité totale dans le groupe chirurgie par rapport au groupe témoin.

D'autres études sont venues confirmées cette réduction de la mortalité comme la récente étude publiée en 2015 par Arterburn [852]. Cette étude rétrospective de 14 ans auprès d'anciens combattants américains a montré que les personnes obèses ayant subi une chirurgie de l'obésité (74% de bypass gastrique, 15% de sleeve gastrectomie, 10% d'anneau gastrique, and 1% d'autres techniques) présentaient un

risque réduit de 53% de décès toutes causes dans les 5 à 14 ans sur une cohorte 2.500 patients obèses, âgés en moyenne de 52 ans en comparaison avec 7500 témoins appariés sur l'âge, le sexe, l'IMC, la présence d'un diabète et la région géographique.

- Diabète

La glycémie et l'insulinémie ont augmenté dans le groupe témoin alors qu'on note une baisse substantielle dans le groupe chirurgie après 2 et 10 ans. L'incidence du diabète est ainsi 4 fois moindre dans le groupe opéré (OR : 0,25 ; IC 95 % : 0,17 - 0,38 ; $p < 0,001$)

Le taux de rémission du diabète est de 72% à 2 ans dans le groupe chirurgie contre 21% dans le groupe témoin. Toutefois ces chiffres diminuent nettement à 10 ans avec respectivement 36% et 13% de rémission, pouvant être expliqué en partie par la reprise pondérale.

- Dyslipidémie

On note une différence significative en faveur du groupe chirurgie, à 2 et 10 ans pour l'hypertryglicéridémie (pour l'incidence et le taux de rémission), mais seulement à 2 ans pour le HDL cholestérol. L'hypercholestérolémie totale n'est quant à elle pas significativement différente entre les 2 groupes.

- Troubles musculo squelettiques

L'amélioration dans le groupe chirurgie est franche avec baisse voire arrêt des médicaments antalgiques (amélioration franche des douleurs de hanche, de genoux ou de chevilles mais plus limitée concernant les douleurs rachidiennes).

- Syndrome d'apnée du sommeil

On note une nette amélioration des symptômes du SAS (Syndrome d'Apnée du **Sommeil**) à 2 ans dans le groupe chirurgie par rapport au groupe témoin. La persistance du ronflement est de 21,6% contre 65,5% respectivement. Celle des apnées est de 27,9 contre 71,3% respectivement. Notons que le SAS est assez long à s'améliorer. En moyenne, il faut attendre de 9 à 12 mois pour pouvoir désappareiller ces patients.

- Hypertension artérielle

Le taux de rémission de l'hypertension artérielle est significativement meilleur, bien que modeste, dans le groupe chirurgie que dans le groupe témoin à 2 et 10 ans mais pas l'incidence. L'effet sur l'hypertension semble s'estomper avec le temps puisque 34 % des HTA sont résolues à 2 ans contre 19 % résolues à 10 ans comparé à 11 % dans le groupe contrôle.

Toutefois comme nous l'avons déjà dit, l'étude SOS n'intègre pas la sleeve gastrectomie. Détaillons brièvement les bénéfices somatiques de cette technique.

- Bénéfices somatiques de la sleeve gastrectomie :

Elle est précoce, sans doute un peu moindre qu'avec le bypass. Après une sleeve gastrectomie, la moitié des diabétiques sont en rémission complète, et seul un tiers des patients continuent à prendre un traitement même s'ils ont le plus souvent bénéficié d'une désescalade thérapeutique [853, 854].

L'ensemble de la littérature retrouve des taux similaires de rémission du diabète compris entre 65% et 85% [855]. Seule l'étude Stampede a trouvé une différence significative en faveur du bypass gastrique par rapport à la sleeve gastrectomie avec des taux de rémission de 38% et 24% respectivement mais basés sur des critères plus restrictifs ($HbA1c < 6\%$ sans traitement) [856].

En ce qui concerne les autres comorbidités (apnée du sommeil, hypertension artérielle), aucune différence n'existe entre les deux procédures. Seule la dyslipidémie semble d'avantage régresser après BPG avec une différence significative dans l'un des essais randomisés peut être en rapport avec le caractère modérément malabsorptif du bypass gastrique [851].

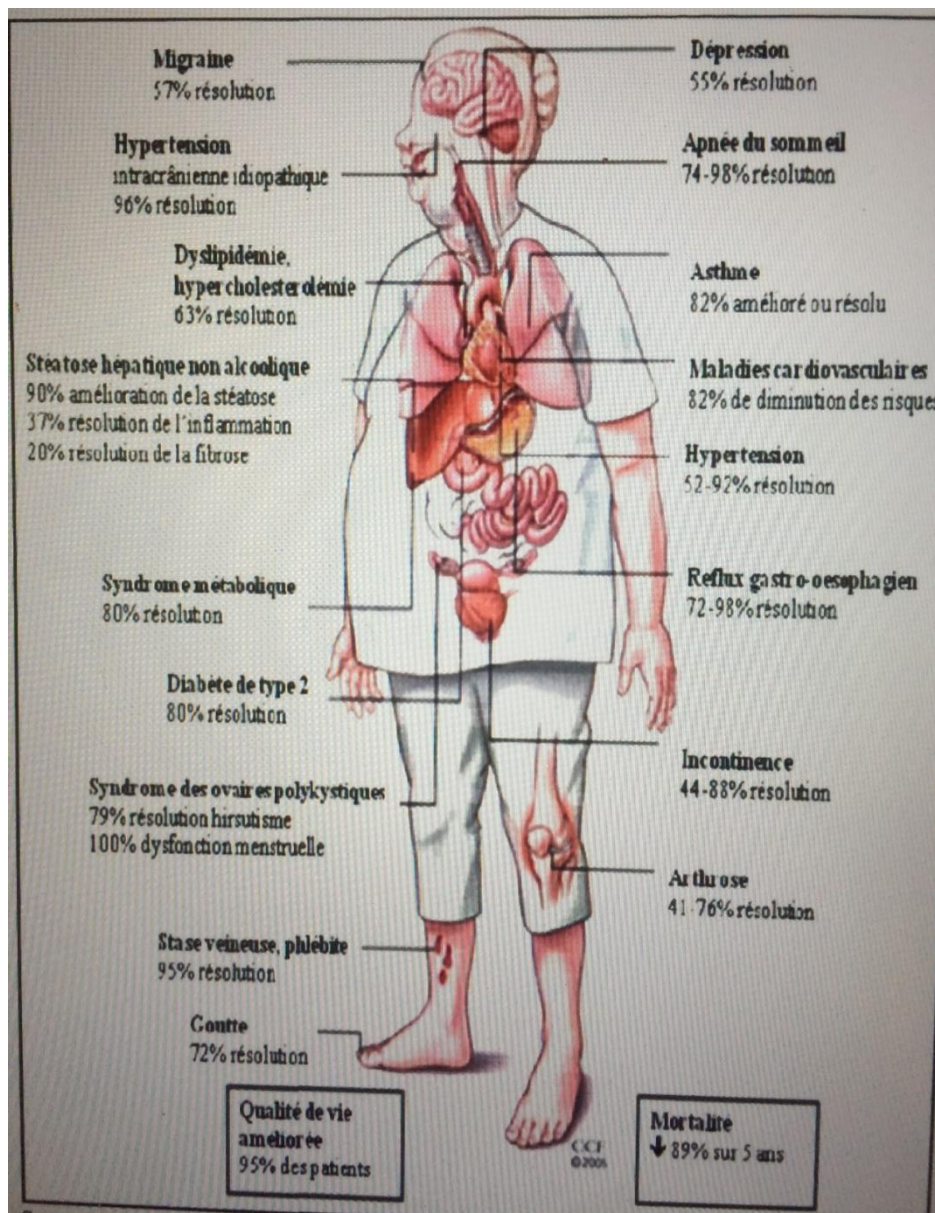


Figure 16 : d'après Brethauer et al., 2006 [735]

Elle résume les principaux bénéfices somatiques de la CB chez les obèses. Ces résultats très intéressants proviennent généralement d'études à court et moyen termes concernant différentes techniques chirurgicales dont principalement le bypass gastrique. Ils seraient moins favorables à plus long terme. Les larges variations constatées sont fonction des techniques chirurgicales utilisées et de la durée du suivi.

10.2.6.5.3 Impact sur la qualité de vie

CB et qualité de vie : La CB produit une amélioration significative et durable de la qualité de vie [857]. Cet effet concerne à la fois les paramètres subjectifs, tels que l'estime de soi, l'image du corps ou le goût à la vie [857], mais aussi de nombreux paramètres objectifs, comme une plus grande facilité à trouver un travail, une

amélioration des relations interpersonnelles, une réduction des douleurs dorsales avec augmentation de la mobilité et de l'autonomie [857].

Il est important de remarquer que, dans leur grande majorité, les résultats des études sur le sujet démontrent que le degré d'amélioration des aspects psychiques et de la qualité de vie est très strictement lié à l'ampleur de la perte de poids [858]. Ceci implique qu'il est nécessaire d'assurer un suivi systématique des patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique, en particulier concernant les conseils diététiques et l'initiation à l'activité physique, dans le but d'optimiser les résultats de l'opération, en termes de perte de poids. Il est intéressant de constater que l'amélioration de la qualité de vie persistait avec le temps voire s'améliorait. Par ailleurs l'amélioration des performances physique, de la vie sexuelle, de l'estime de soi, de la vie sociale, de l'efficacité professionnelle retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une CB est beaucoup plus significative que chez les patients ayant suivi un traitement de type conservateur [859].

Ceci a été démontré aussi bien pour le bypass gastrique que pour la sleeve gastrectomie à l'aide de différents scores validés évaluant la qualité de la vie, comme :

- le SF-36, questionnaire généraliste et non spécifique de l'obésité comportant 36 items évaluant la qualité de vie et par conséquent le retentissement de l'obésité, sur l'activité physique, les sphères mentales et psychosociales
- le questionnaire Moorehead-Ardelt [860] qui a été développé spécialement pour évaluer la qualité de vie des patients opérés de chirurgie bariatrique
- le questionnaire BAROS [861] qui a été créé afin d'apprécier les changements après la chirurgie bariatrique dans trois domaines : la perte de poids, l'amélioration de la situation médicale et la qualité de vie

Sleeve gastrectomie et qualité de vie : une étude récente publiée en 2015 [862] a cherché à évaluer les changements concernant la qualité de vie par un questionnaire spécifique (Moorehaed-Ardelt II ou MAII) chez des patients ayant subi une sleeve gastrectomie. Une cohorte de 111 patients sévèrement obèses a été suivie de façon prospective sur une durée de 30 mois. L'évaluation du niveau de qualité de vie a été évaluée en pré-opératoire, puis à 6, 12 et 24 mois post-opératoire. L'amélioration était significative avec un score moyen passant de $-0,40 \pm 1,30$ en pré opératoire à $1,75 \pm 0,83$ puis $2,18 \pm 0,80$ et $1,95 \pm 0,71$ à respectivement 6, 12 et 24 mois après l'intervention. Le pourcentage d'excès de poids perdu ainsi que l'amélioration des comorbidités associées à l'obésité et en particulier le diabète et l'apnée du sommeil était associés à l'amélioration du score de qualité de vie.

10.2.6.6 Les complications

10.2.6.6.1 Périopératoires

Les complications post opératoires de la CB sont potentiellement graves et doivent être recherchées devant le moindre doute. Les principales complications (communes à toute chirurgie digestive) sont : les perforations, les fuites digestives, les hémorragies et les occlusions [863].

Le taux de complications chirurgicales précoces propres à la sleeve gastrectomie est de 5,1% (1,4 à 15%) [864, 865] : les ulcères (1%), les fistules (1,9%), les sténoses gastriques (5%), les hémorragies post opératoires précoces (2,1%) et l'occlusion grave (1%). Le taux de mortalité est 0,19% (0 à 0,7%) chez les patients non super obèses (dont l'IMC ne dépasse pas 50 kg/m²).

Pour le bypass gastrique le taux des complications per-opératoires est légèrement supérieur (environ 7%) et la mortalité per-opératoire est de 0.3 % [864, 865].

Les complications de la CB dépendent de l'expérience de l'équipe chirurgicale et du degré d'obésité des malades opérés. Ils sont aussi plus fréquents pour les cas opérés par chirurgie ouverte par rapport à la laparoscopie.

10.2.6.6.2 Complications fonctionnelles

Les principales complications fonctionnelles sont représentées par le reflux gastro-œsophagien (surtout sleeve gastrectomie) et le dumping syndrome (surtout bypass gastrique), à minima les patients se plaignent de régurgitations, nausées, vomissements, et douleurs abdominales, le plus souvent en raison d'une mauvaise observance des conseils diététiques.

10.2.6.6.3 Les carences nutritionnelles

Les malades souffrant d'obésité peuvent présenter des carences nutritionnelles. Les apports caloriques sont importants mais ils sont parfois pauvres en valeur nutritionnelle. La CB s'accompagne de carences nutritionnelles en raison de la réduction du volume ingéré et elle va pouvoir aggraver les carences préexistantes. Selon le type de chirurgie, la prévalence de ces déficits est variable. Elles sont nettement plus importante dans les chirurgies de type malabsorptive et mixte (bypass gastrique ou dérivation bilio-pancréatique avec switch duodéal).

Ceci justifie un bilan nutritionnel préopératoire systématique, mais ce dernier reste mal systématisé, en dépit de recommandations récentes. Enfin l'intérêt d'une supplémentation nutritionnelle post-opératoire reste également à déterminer, mais une surveillance étroite biologique et clinique à la recherche de signes de carences est recommandée.

10.2.6.7 Répercussions psychologiques et psychiatriques

En post-opératoire, le psychiatre tient aussi une place importante.

Après une chirurgie bariatrique, les patients sont obligatoirement suivis par le chirurgien, le diététicien et le médecin nutritionniste. Ils évaluent à chaque

consultation l'efficacité du traitement, notamment en termes de perte pondérale, réduction des comorbidités, bonne tolérance du traitement ainsi que les effets secondaires et complications éventuelles. Le psychiatre intervient **systematiquement** en cas d'antécédent psychiatrique. Il fixe avec le patient le rythme des consultations. En dehors de ces situations, le suivi psychiatrique n'est pas obligatoire de principe, mais reste possible à la demande du patient et/ou des intervenants du réseau [844].

En post opératoire, le suivi psychiatrique a pour objectif d'évaluer le retentissement psychologique, social et familial de l'intervention et de la perte de poids. Cette rubrique sera développée plus loin.

10.2.6.8 Coût de la chirurgie bariatrique

Il semblerait en outre exister des avantages économiques à traiter l'obésité morbide par la chirurgie. En effet une étude publiée en 2004 par Sempalis et al [866] (1) a indiqué que la «période de recouvrement» pour la chirurgie bariatrique laparoscopique était d'environ 42 mois. Passé ce délai, il en coûte de plus en plus cher au système de santé pour traiter les patients n'ayant pas subi la chirurgie, en comparaison aux patients opérés.

Ceci reste toutefois controversé puisque de nombreuses études montrent que la chirurgie bariatrique n'a pas d'avantages économiques. Ainsi les données à long terme issus de la cohorte SOS publiées en 2012 [848] ont montré que les patients ayant subi une chirurgie bariatrique avaient significativement plus de frais d'hospitalisations et de consultations externes que les patients contrôles durant les six premières années suivant la chirurgie, tandis qu'après la sixième année il n'existait plus de différence significative. Les coûts engendrés par les traitements médicamenteux étaient quant à eux plus faibles chez les patients opérés de la septième à la vingtième année que chez les contrôles [867].

Selon l'état actuel des connaissances, malgré les lacunes des études et des modèles publiés, la chirurgie bariatrique améliorerait la santé et la qualité de vie à des coûts additionnels plutôt élevés, mais comparables à ceux d'autres types de prises en charge moins efficaces.

En effet, son efficacité à réduire le poids de façon prolongée est bien établie. Cette perte pondérale entraîne une diminution de la prévalence des maladies associées (maladies cardiovasculaires et diabète, par exemple), une réduction des dépenses de médicaments, une réduction des pertes de productivité causées par les congés de maladie et l'incapacité, et une amélioration de la qualité de vie.

Toutefois la chirurgie bariatrique reste une opération relativement coûteuse. Le coût de la chirurgie bariatrique couvre de nombreux éléments, comme l'évaluation et les soins préopératoires, la chirurgie ainsi que les soins postopératoires et de suivi. Elle

peut aussi entraîner un certain nombre de complications et bien que ce point soit négligé dans les études publiées, un nombre important de patients pourraient également avoir besoin d'une chirurgie plastique après ce traitement. Si la chirurgie plastique était jugée médicalement requise, elle alourdirait le fardeau des coûts du traitement.

Bien que la chirurgie bariatrique semble efficace, il est nécessaire de poursuivre des études économiques sérieuses et de compter sur des données réelles à plus long terme pour pouvoir évaluer son impact économique réel.

Conclusion sur la prise en charge de l'obésité dans la population générale

Nous avons actuellement suffisamment de recul et d'études méthodologiquement fiables pour conclure que la prise en charge de l'obésité par les règles hygiéno-diététiques avec ou sans médicaments contre l'obésité donne des résultats décevants en terme de perte de poids significative et à long terme. Ceci explique le peu d'effet de cette approche sur les comorbidités de l'obésité et leur prévention (en particulier cardio-vasculaires) ainsi que sur la mortalité accrue qui leur est inhérente et qui reste pratiquement inchangée par rapport aux contrôles à moyen et long terme.

En effet ces mesures, bien qu'efficaces ne permettent qu'une perte de poids modeste (en général de l'ordre de 1kg/m²). De plus ces gains s'estompent généralement à l'arrêt du programme et seuls environ 10% des patients obèses morbides traités maintiennent leur perte de poids plus de 3 ans. Ceci diminue fortement l'impact positif sur les comorbidités associées à l'obésité qui nécessitent une amélioration plus marquée et plus stable. Les méthodes pharmacologiques actuellement disponibles n'ont pas fait preuve d'efficacité suffisante et sont à utiliser avec prudence ; la plupart d'entre elles n'ont pas d'ailleurs l'AMM en France.

Par contre de nombreuses études prospectives et rétrospectives suggèrent que la chirurgie bariatrique apporte une réduction significative et durable du poids (15% sur un suivi de 10 ans en moyenne) qui se traduit par une diminution spectaculaire des comorbidités et une réduction nette de la mortalité secondaire à l'obésité. La qualité de la vie est aussi notablement améliorée et le rapport coût/efficacité à long terme semble aussi favorable à cette technique.

En attendant l'avènement de médicaments plus efficaces pour lutter contre l'obésité, la chirurgie bariatrique reste actuellement la seule technique véritablement efficace pour le traitement à long terme de l'obésité morbide. Cette efficacité prouvée et les progrès techniques réalisés ces dernières années ont beaucoup amélioré le profil bénéfice/risque rendant la CB plus accessible, plus sûre et plus acceptable par les patients. Ceci explique l'augmentation exponentielle du nombre d'interventions pratiquées.

Quelle opération choisir ? Les interventions aujourd'hui pratiquées (certaines donnant peu de résultats (anneaux) d'autres trop de complications (dérivation bilio-pancréatique)) ont toutes certaines indications selon les caractéristiques individuelles du candidat obèse. Jusqu'à ces dernières années le bypass gastrique était l'étalon «gold standard» dans ce domaine. Depuis le début de cette décennie cette intervention a été détrônée par une autre technique introduite plus récemment la «sleeve gastrectomie» (la plus pratiquée en France).

En effet les résultats disponibles maintenant avec plus de cinq ans de recul montrent qu'elle a un résultat sur la perte de poids égal ou légèrement inférieur à celle du bypass grâce à une plus grande facilité de la technique (utile à sa diffusion), un temps opératoire plus court, et un taux de complications chirurgicales et fonctionnelles plus faible. Elle est aussi particulièrement indiquée en traitement de première intention car elle permet en cas d'échec une reprise chirurgicale (resleeve) ou une conversion en bypass, l'inverse n'étant pas possible.

Les réticences qui ont accompagné l'introduction de la CB comme traitement acceptable de l'obésité morbide en population psychiatrique sont en voie de céder. En effet des données récentes laissent supposer qu'il est très important de réduire l'obésité dans cette population pour rompre le cercle vicieux entre l'obésité et les troubles psychiatriques.

Chapitre 11

Prise en charge de l'obésité chez le patient bipolaire

11.1 La prise en charge des obèses bipolaires est plus difficile que celle des obèses dans la population générale

11.1.1 L'impact des psychotropes

11.1.2 Les complications de l'obésité sont sous-diagnostiquées

11.1.3 Les difficultés d'accès aux soins

11.2 La prise en charge de l'obésité chez le bipolaire

11.2.1 Adaptation du traitement psychotrope

11.2.2 Les Règles hygiéno-diététiques (RHD) dans le cadre d'un programme de perte de poids

11.2.2.1 Etudes sur des patients atteints d'un trouble de l'humeur

11.2.2.2 Etudes sur les patients bipolaires

11.2.3 Méthodes pharmacologiques de contrôle de la prise de poids et de l'obésité chez le patient bipolaire sous traitement psychotrope

11.2.3.1 La metformine

11.2.3.2 L'orlistat

11.2.3.3 Les anti-épileptiques

11.2.3.4 Les antidépresseurs

11.2.3.5 Les agents dopaminergiques

11.2.4 Effet des programmes de perte de poids sur la composante psychiatrique du trouble bipolaire

11.2.5 Effets de la chirurgie bariatrique chez les patients obèses bipolaires ou atteints de dépression et autres maladies psychiatriques : revue de la littérature

11.2.5.1 Chez les patients bipolaires

11.2.5.1.1 Evolution de la courbe pondérale en post-opératoire chez les BP

11.2.5.1.2 Evolution de la composante psychiatrique en post-opératoire chez les patients bipolaires

11.2.5.2 Chez les patients déprimés

11.2.5.2.1 Evolution de la courbe pondérale en post-opératoire chez les patients présentant des symptômes dépressifs en pré-opératoire

11.2.5.2.2 Evolution de la dépression en post-opératoire chez les patients présentant des symptômes dépressifs en pré-opératoire

11.2.5.2.3 L'amélioration des symptômes dépressifs est corrélée à l'amplitude de la perte de poids

11.2.5.3 Chez les patients atteints d'autres troubles psychiatriques

11.2.5.3.1 Troubles anxieux

11.2.5.3.2 Trouble du comportement alimentaire

10.2.6 Chirurgie bariatrique et fonctions cognitives

11.1 LA PRISE EN CHARGE DES OBESES BIPOLAIRE EST PLUS DIFFICILE QUE CELLE DE L'OBESITE DANS LA POPULATION GENERALE

Ces difficultés proviennent de plusieurs facteurs spécifiques aux patients bipolaires

11.1.1 L'impact des traitements psychotropes

Le challenge que représente le traitement de l'obésité est encore plus difficile à relever chez des patients dont la prise de poids est principalement due aux traitements psychotropes : «Il est extrêmement difficile pour les patients atteints d'une maladie mentale sévère et chronique qui nécessite un traitement antipsychotique de manger moins et de faire davantage d'exercice, quand leurs traitement ouvrent l'appétit et entraînent fatigue et sédation et que leur maladie réduit la motivation et limite les interactions sociales et les activités. Par ailleurs en général, les ressources financières des patients sont limitées, leur rendant un accès plus difficile à une nourriture allégée, à des abonnements à des clubs de sport, ou à des consultations diététiques ou d'éducation nutritionnelle. » (Centorrino et al.) [730].

11.1.2 Les complications de l'obésité sont sous-diagnostiquées

En dépit de l'émergence de recommandations spécifiques il reste évident que, par rapport à la population générale, les maladies somatiques et en particulier métaboliques sont encore plus souvent sous diagnostiquées et sous traitées dans la population atteinte de maladies mentales sévères [868, 869]. Ces patients, plus vulnérables, chez lesquels l'excès de mortalité est en grande partie due à des facteurs de risque modifiables devraient pourtant bénéficier d'un suivi plus régulier, avec des efforts constants de dépistage et de prévention.

11.1.3 Les difficultés d'accès aux soins

En effet selon une étude publiée en 2008 par Bradford et al. [870], les patients atteints de maladie bipolaire, de troubles psychotiques ou d'épisodes dépressifs majeurs font face à une augmentation importante de difficultés d'accès aux soins comparés à une population indemne de trouble mental. Ceci semble particulièrement vrai en ce qui concerne la prise en charge de leur problème de poids.

Ceci est dû à de nombreuses raisons telles que :

- **des facteurs liés au patient lui-même et à sa maladie** : difficulté à rechercher les soins physiques adaptés, à s'adresser à l'intervenant approprié, difficulté à comprendre la nécessité de soins médicaux ou la nécessité de changements de style de vie, moins bonne compliance au traitement, ignorance des problèmes physiques liés à la maladie mentale [871, 872].

- **des facteurs liés à la relation médecin-malade** : tendance des cliniciens à se focaliser plutôt sur la santé mentale au détriment de la santé somatique, mauvaise communication avec les médecins somaticiens, défaut de surveillance, de prévention et de continuité des soins, manque de connaissances des maladies somatiques de la part des psychiatres, ou croyances erronées des médecins prenant en charge ces patients (par exemple : les patients atteints de maladies mentales ne sont pas capables de suivre un programme de changement de mode vie...) [871, 872].
- **facteurs liés aux médecins somaticiens** avec une stigmatisation des personnes atteintes de maladies mentales, considérant parfois les plaintes somatiques comme des symptômes psycho-somatiques [871,872],
- **facteurs liés à la complexité de coordination** entre les acteurs des soins médicaux et psychiatriques [871, 872].

En conclusion il apparaît que chez les patients atteints de maladie mentale sévère, leur prise en charge somatique reste insuffisante, tant en terme préventif que curatif et particulièrement en ce qui concerne la prise en charge de leur poids. Ceci explique en partie la mortalité accrue de ces patients, en premier lieu en raison de pathologies cardio-vasculaires.

La prise en charge de l'obésité constitue un enjeu majeur chez les patients atteints de maladie mentale et en particulier les patients bipolaires.

11.2 MODALITES DE LA PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE CHEZ LE BIPOLAIRE :

Jusqu'à dernièrement, les recommandations pour la prise en charge de l'obésité étaient dirigées vers une population indemne de trouble psychiatrique. La plupart des études vont même jusqu'à exclure les personnes atteintes de maladie mentale [874, 875]. Dans le «practical guide : identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults», on recommande la recherche et le traitement des comorbidités psychosociales avant d'entamer un programme de perte de poids, sans plus de précision sur les modalités de prise en charge dans cette population. Toutefois des recommandations spécifiques commencent à voir le jour [873, 869]. La plupart des auteurs [873,869] recommandent une surveillance régulière du BMI, du périmètre abdominal, du profil lipidique, de la glycémie plasmatique et ce a fortiori chez des patients recevant des antipsychotiques. Les facteurs de risque cardio-vasculaires et les comorbidités relatives à l'obésité devraient aussi être recherchés, comme en population générale.

Les interventions recommandées dans cette population pour la prise en charge de l'obésité sont [873, 869] :

- le changement du traitement psychotrope contre une thérapeutique moins obésogène

- l'engagement dans des programmes de perte de poids et la surveillance pondérale renforcée,
- l'ajout de traitement pharmacologique aidant à la perte de poids
- la prise en charge des comorbidités pouvant contribuer à la prise de poids (trouble anxieux comorbide ou binge eating disorder, par exemple).

Notons toutefois que ces recommandations ne mentionnent pas la chirurgie bariatrique comme une option possible.

11.2.1 Adaptation du traitement par les psychotropes

Beaucoup de médecins sont réticents aux changements de molécules, en particulier dans le cas des antipsychotiques, même lorsqu'il existe manifestement un problème de tolérance métabolique. Il semble toutefois pertinent d'envisager le recours à une molécule considérée comme moins délétère chez un patient avec une prise de poids supérieur ou égal à 7% de son poids initial en particulier chez le patient dyslipidémique, dysglycémique ou hypertendu [873, 869].

11.2.2 Effet des règles hygiéno-diététiques (RHD) dans le cadre d'un programme de perte de poids

La prise en charge du surpoids ou de l'obésité par une intervention thérapeutique sur le mode de vie ou des règles hygiéno-diététiques, détaillée précédemment, reste jusqu'à présent la pierre angulaire du traitement de l'obésité dans la population atteinte de maladie mentale sévère tout comme dans la population générale.

Des études sur des tentatives de perte de poids suivant les RHD sur des populations psychiatriques ont confirmé que celle-ci était un objectif atteignable, bien que très difficile à maintenir dans la durée, et en général pour des pertes de poids de faibles amplitudes [873, 869].

La faisabilité et l'efficacité relative et sur des durées relativement courtes des programmes non pharmacologiques de perte de poids incluant des conseils nutritionnels, la promotion de l'exercice physique et la modification du style de vie suite à une prise de poids induite par les psychotropes, sont confortées par des études randomisées contrôlées menées chez des patients psychotiques [876]. Ces prises en charge permettent une prévention de la prise de poids après initiation d'un traitement antipsychotique [877], mais aussi une perte de poids modeste chez des patients traités par antipsychotiques au long cours [878].

Comme la majorité des études pertinentes ont été menés chez des patients atteints de troubles psychotiques [879], il existe un manque de données disponibles concernant l'efficacité et la faisabilité de telles approches spécifiquement chez les patients atteints de trouble bipolaire.

11.2.2.1 Etudes portant sur des patients atteints d'un trouble de l'humeur

Une revue de la littérature menée par Cabassa et al. en 2010 a cherché à évaluer l'effet de programmes d'intervention pour la perte de poids incluant des conseils diététiques et des groupes d'exercices physiques sur une période de 18 mois sur une population d'adultes obèses atteinte d'une maladie mentale, incluant des patients atteints d'un trouble bipolaire [880]. 10 des 18 études incluses retrouvaient une perte de poids significative dans le groupe intervention avec des pertes de poids allant de 1,8 kg à 4,1 kg. Par ailleurs la perte de poids moyenne retrouvée dans les 4 études randomisées contrôlées incluses dans cette revue (allant de 1,7 kg à 3,1 kg) restait significativement plus faible que celle retrouvée dans les méta-analyses d'études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité de programme d'intervention en population générale (allant de 4 à 5,5 kg).

Plus récemment, dans une étude menée par Falconbridge en 2012 [881], des patients en surpoids souffrant de dépression unipolaire et de diabète de type 2 avaient perdu 8,6% de leur poids initial après un an d'intervention intensive sur leur mode de vie ; dans cette étude la sévérité des symptômes dépressifs à l'entrée du programme n'influçait pas l'amplitude de la perte de poids.

Une autre étude menée sur des femmes obèses atteintes d'un syndrome dépressif majeur et participant à un groupe hebdomadaire avaient perdu 11,4% de leur poids initial au terme des 16 semaines du programme et avaient perdu autant de poids que le groupe témoin constitué de femmes obèses sans antécédent de trouble de l'humeur [882].

Dans une étude publiée en 2013 par Daumit et al. [883], un groupe de 291 patients présentant une maladie mentale sévère dont 22% était atteint de trouble bipolaire a été soumis à un programme associant régime alimentaire et programme d'exercice physique. Ceci a permis une réduction pondérale sur une période de 18 mois, bien que faible, de 3,2 kg en moyenne. Les pertes de poids dans chaque sous-groupe de maladie mentale n'étaient pas évaluées.

11.2.2.2 Etudes portant sur les patients bipolaires

La seule étude contrôlée évaluant l'impact des règles hygiéno-diététiques et menée spécifiquement sur des patients bipolaires traités par thymorégulateurs a montré des résultats mitigés. En effet, comparée à un groupe témoin, une intervention multimodale sur le style de vie (incluant une prise en charge nutritionnelle associée à une l'activité physique et une prise en charge comportementale) d'une durée de 5 mois avait permis une réduction significative du BMI dans le groupe intervention comparé au groupe témoin 11 mois après l'intervention. Les résultats montrent qu'à 5 mois on assiste à une perte de poids de 0.7 kg/m² (95% CI, 0.2-1.3) et de 0.8 kg/m² (95% CI, 0.1-1.6) à 11 mois de suivi. Toutefois, cette perte de poids n'était pas accompagnée d'une amélioration significative des paramètres métaboliques et

cardiovasculaires. Par ailleurs la perte de poids n'était retrouvée de façon significative que chez les femmes [884].

Des études préliminaires ont suggéré que l'activité physique supervisée et structurée pourrait avoir des effets bénéfiques sur la perte de poids et sur les autres paramètres métaboliques chez les patients bipolaires traités par antipsychotiques [885].

11.2.3 Effets des méthodes pharmacologiques de contrôle de la prise de poids et de l'obésité chez le patient bipolaire sous traitement psychotropes

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un traitement pharmacologique, en particulier sur la prise de poids induite par les traitements psychotropes chez des patients présentant une maladie mentale sévère.

Ainsi, dans une récente revue de la littérature incluant 17 études randomisées contrôlées, évaluant l'efficacité d'agents pharmacologiques permettant le contrôle du poids chez des patients atteints de maladies mentales et traités par antipsychotiques atypiques, la plupart des agents avaient des effets significativement positifs sur le poids (quoique modeste) avec pour certains agents une amélioration significative des paramètres métaboliques [886].

Toutefois ces études restent de faible puissance et sont menées sur des durées trop courtes. De plus la plupart des études ont été réalisées sur des populations de patients schizophrènes plutôt que sur des patients bipolaires. Les preuves restent donc encore insuffisantes pour pouvoir généraliser l'utilisation de ces agents pharmacologiques chez les sujets atteints de maladies mentales.

Détaillons quand même les principaux traitements ayant fait l'objet d'études sur la prise en charge de l'obésité ou du surpoids ou sur la réduction de la prise de poids induite par les psychotropes sur la population atteinte d'un trouble mentale sévère et en particulier sur la population atteinte d'un trouble BP.

11.2.3.1 La metformine

La metformine est un biguanide utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Des études contrôlées et des méta-analyses suggèrent que l'association de metformine au traitement antipsychotique pourrait permettre aux patients psychotiques d'atténuer la prise de poids et l'insulino-résistance en particulier chez des patients jeunes, au début de l'évolution de leur maladie [887].

La metformine n'a jusqu'alors pas été évaluée spécifiquement sur des patients bipolaires. Seule le cas d'une patiente obèse atteinte d'un trouble bipolaire et présentant un syndrome des ovaires polykystiques et traitée avec succès par de la metformine sur le plan de son obésité a été décrit [888].

11.2.3.2 L'orlistat

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase gastro-intestinale et est actuellement le seul médicament sur le marché français pour le traitement à long terme de l'obésité, comme nous l'avons vu. Il a aussi montré son efficacité dans la perte de poids et la réduction des compulsions chez des patients obèses atteints de BED [889].

Une étude sur 16 semaines a été menée sur un échantillon de 71 patients schizophrènes obèses ou en surpoids, traités par clozapine ou olanzapine en association soit avec de l'orlistat soit avec un placebo. Aucune perte de poids significative ou amélioration significative des paramètres métaboliques n'était retrouvée dans le sous-groupe des femmes. Une perte de poids faible mais significative était retrouvée chez hommes. (- 2,36 kg vs + 0,62 kg dans le groupe placebo). Par ailleurs de nombreux effets indésirables étaient rapportés [890].

11.2.3.3 Les anti-épileptiques

Le Topiramate et le zonisamide (antiépileptique ayant une action sérotoninergique et dopaminergique) ont montré leur efficacité sur la perte de poids dans l'obésité à la fois en monothérapie et en association (en particulier le Topiramate associé à la Phentermine commercialisé aux Etats Unis sous le nom de Qsymia ainsi que zonisamide associé au bupropion commercialisé sous le nom de Empatic). Des effets secondaires fréquents ont été constatés tel que des nausées et maux de tête.

Le topiramate [887] et le zonisamide [891] ont montré dans des études randomisées contrôlées, qu'ils atténuaient la prise de poids induite par les antipsychotiques dans des échantillons incluant des patients bipolaires.

Le topiramate en monothérapie était aussi associé à une perte de poids dans des essais randomisés, contre placebo chez des patients présentant un état maniaque d'un trouble bipolaire de type 1 (perte de poids de l'ordre de 1 à 2 kg) [892], une perte de poids était aussi retrouvée quand le topiramate était donné en traitement adjuvant chez des patients bipolaires ou atteints d'un trouble schizo-affectif [893, 894].

Le Topiramate en monothérapie a aussi été associé à une perte de poids dans une étude en simple aveugle sur une durée de 8 semaines chez des patients présentant une dépression bipolaire [895].

Chez les patients obèses présentant un BED le Topiramate et le zonisamide ont aussi amélioré le BED conduisant à une perte de poids chez ces patients [889].

La lamotrigine a elle montré son efficacité (quoique modeste) sur la réduction du BMI chez les patients présentant une obésité générale [896] mais pas chez les patients obèses avec un BED [889].

Des données préliminaires semblent montrer que la lamotrigine pourrait avoir des effets bénéfiques sur le poids des patients bipolaires.

En effet l'analyse post hoc de 2 études randomisées et contrôlées comparant la lamotrigine et le lithium dans le trouble bipolaire ont montré que la lamotrigine en monothérapie était associée à une perte de poids chez les patients obèses répondant à ce médicament (- 4,2 kg à 52 semaines de traitement contre + 6,1 kg pour les patients traités par lithium) [897].

11.2.3.4 Les antidépresseurs

Plusieurs antidépresseurs comme la fluoxétine ou le bupropion ont été associés à des pertes de poids, même chez des sujets en situation d'obésité [898] (1).

L'association bupropion / naltrexone est associée à une perte de poids et une amélioration des paramètres métaboliques plus importantes que pour chaque traitement pris isolément.

Ni le Bupropion seul ni l'association bupropion plus naltrexone n'ont été évalués chez les patients bipolaires obèses ou sur la prise de poids induite par les antipsychotiques. Toutefois la combinaison du bupropion à un thymorégulateur a été associée à une perte de poids dans une étude en simple aveugle menée sur une durée de 8 semaines chez des patients atteints de dépression bipolaire (perte moyenne de 1,2 kg dans le groupe bupropion/thymorégulateur à 8 semaines) [899].

Par contre, la fluoxétine n'a pas montré d'efficacité sur la prévention de la prise de poids chez des patients présentant une dépression bipolaire et traités par olanzapine [900].

Par ailleurs les antidépresseurs tricycliques et les ISRS pourraient réduire les compulsions alimentaires dans le BED mais les études ne montrent pas de perte de poids significative [901].

11.2.3.5 Les agents dopaminergiques

Les agents dopaminergiques, principalement utilisés dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson, sont associés à une réduction de l'appétit et une perte de poids. Certains de ces agents tel que la phentermine, le diethylpropion, la benzphétamine ont été approuvés par l'agence américaine du médicament (US Food and Drug Administration) pour un usage à court terme (jusqu' à 12 semaines) [902].

Des études menées sur d'autres agents dopaminergiques comme la bromocriptine ou le modafinil ont aussi montré une possible perte de poids [903, 904].

Bien qu'aucun de ses traitements ne soit approuvé pour le traitement des troubles de l'humeur, quelques études ont montré l'intérêt de ces agents stimulants dans le traitement des symptômes dépressifs résiduels ou la sédation induite par les

traitements chez des patients atteints de trouble BP [905, 906]. Toutefois les résultats de la plupart de ces études ne montraient pas d'effet significatif sur le poids.

Récapitulatif issu des recommandations du CANMAT 2012 (The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) pour la prise en charge des patients atteints d'un trouble de l'humeur avec comorbidités métaboliques [873].

Niveau de preuve concernant les traitements du surpoids/obésité chez les patients atteints d'un trouble bipolaire

Surpoids/obésité	Trouble Bipolaire
Règles hygiéno-diététiques	III; A
Metformine	I; B
Topiramate	II; B
Modafinil	III; B
Orlistat	NS; B
Zonisamide	III; B
Liraglutide	III; C
Nizatidine	III; C
Amantadine	III; C
Naltrexone/bupropion	NS
Phentermine	III; NR
<p>I : 2 études randomisées contrôlées et/ou une méta-analyse II : 1 étude randomisée contrôlée III : études ouvertes ou cas contrôlé NS : pas d'études A : recommandé en première intention ; B : recommandé en seconde intention ; C : recommandé en troisième intention ; NR : non recommandé. Les recommandations sont établies par les auteurs</p>	

11.2.4 Effet des programmes de perte de poids sur la composante psychiatrique du trouble bipolaire

Il n'existe aucune étude ayant évalué l'impact d'un programmes de perte de poids sur la santé mentale de patients atteints d'un trouble bipolaire. Les données disponibles sont issues d'études menées chez des patients présentant des symptômes dépressifs. Ainsi la méta-analyse incluant 31 études de Fabricatore et al. [907] publiée en 2011 a montré que les patients suivant un programme de modification du style de vie (comportant une prise en charge nutritionnelle et comportementale associée à un programme d'activité physique) présentaient une

réduction significativement plus importante des symptômes dépressifs comparés à un groupe contrôle. Par ailleurs cette amélioration apparaissait légèrement supérieure comparée à des patients recevant soit des conseils diététiques seuls, soit un programme d'exercice physique isolé. Notons que dans cette étude l'amélioration des symptômes dépressifs ne pouvait être expliquée uniquement par la perte de poids puisqu'une amélioration était observée même dans les groupes qui n'avaient pas perdu de poids.

Une autre étude a été menée par Linde et al. [908] en 2011 sur une population de femmes obèses présentant un syndrome dépressif d'intensité modérée à sévère (évalué par le Health Questionnaire and Hopkins Symptom Checklist (SCL-20)). Cette étude a montré une amélioration significative des scores de dépression associée à une perte de poids modeste à la fois chez les femmes participant à un programme comportemental de perte de poids uniquement et chez celles qui participaient à un programme de perte de poids associé à une prise en charge cognitivo-comportementale de leur dépression. De façon intéressante, aucune différence significative concernant la perte de poids et l'évolution des scores de dépression n'étaient retrouvée entre les deux groupes.

Citons enfin une dernière étude publiée en 2013 par Pagoto et al. [909]. Dans cette étude randomisée contrôlée, 161 femmes obèses ont bénéficié soit d'une thérapie comportementale brève dans le cadre du traitement de leur dépression suivi d'un programme de modification du style de vie, soit un programme de modification du style de vie seul. Les patientes ont été évaluées à 6 mois et un an. Les résultats ont montré une amélioration significative des scores de dépression dans les deux groupes évalués par les score BDI (quoique légèrement supérieur dans le groupe associant les deux programmes). Par ailleurs, les patientes présentant une rémission clinique de leurs symptômes à 6 mois avaient perdus significativement plus de poids que celles qui n'avaient pas atteints la rémission symptomatique.

Il semble donc que chez les sujets atteints d'un trouble de l'humeur, la perte de poids puisse réduire significativement les symptômes.

Conclusion sur la prise en charge de l'obésité chez les patients BP par RHD et pharmacologie : La population atteinte de maladies mentales (particulièrement les patients bipolaires) est particulièrement vulnérable à l'obésité et à ses complications. La prise en charge de l'obésité dans cette population est difficile du fait de leur maladie et des traitements psychotropes qui les rendent moins aptes à modifier leur comportement alimentaire et leur activité physique. Ceci apparait particulièrement dommageable d'autant que la perte de poids semble pouvoir améliorer non seulement la composante somatique mais aussi psychiatrique du trouble bipolaire.

Pour les patients présentant des troubles mentaux et en plus particulièrement un trouble bipolaire et pour lesquels la prise en charge traditionnelle de l'obésité a été

un échec ou a permis une perte de poids insuffisante pour améliorer leurs comorbidités, la chirurgie bariatrique pourrait apparaître comme une alternative souhaitable.

11.2.5 Effets de la chirurgie bariatrique chez les patients obèses bipolaires ou atteint de dépression unipolaire : revue de la littérature

Un nombre importants de psychiatres considèrent la bipolarité comme une contre-indication absolue ou relative à la chirurgie [910]. Les deux raisons principales derrière ces refus restent la peur d'une perte de poids insuffisante et/ou l'aggravation des symptômes psychiatriques après chirurgie [910].

La littérature scientifique portant sur la chirurgie bariatrique chez le bipolaire ne semble pas justifier de ces craintes, cependant les études sont peu nombreuses et n'évaluent que le risque de décompensation ayant nécessité une hospitalisation. Si cette dernière reste un bon marqueur d'une phase dépressive ou manique sévère [911], elle n'informe pas sur l'évolution de la phase dépressive qui domine bien souvent l'essentiel du cours de la maladie [911] et qui reste la phase la plus corrélée à la qualité de vie. Il est donc nécessaire, après une revue exhaustive de la littérature chez le bipolaire, de s'intéresser aux principales études menées sur des populations de dépressifs unipolaires [912].

11.2.5.1 Etudes portant sur des patients bipolaires

11.2.5.1.1 Evolution de la courbe pondérale en post-opératoire chez les patients bipolaires

Cinq études publiées entre 2008 et 2015 ont évalués l'évolution de la perte de poids après chirurgie et la majorité d'entre elles ne semblent pas montrer de différence significative par rapport aux patients non bipolaires. Ces résultats sont résumés dans la figure 17.

L'étude de Steinmann et al [913] a évalué la perte de poids suite à un by-pass gastrique chez 120 patients en obésité morbides (IMC moyen 50 Kg/m²). 1 an après la chirurgie (en données ajustées à l'âge et au sexe) les patients du groupe bipolaire avaient perdu 37,75% de leur poids initial contre 35,76% pour le groupe présentant une dépression unipolaire et 37,14% chez les patients sans antécédents psychiatriques. Les patients bipolaires avaient donc perdu le plus de poids à 1 an mais cette différence n'était pas significative dans les 3 groupes (p=0,34). Cette étude est limitée par le fait que plus de la moitié des bipolaires (contre seulement 1/3 des patients dans les 2 autres groupes) étaient perdu de vue à 1 an et par conséquent on ne peut écarter la possibilité d'un taux d'échec plus important chez les bipolaires.

Par contre, l'étude de Kalarchian et al. [914] n'est pas limitée par ce biais puisque toutes les données sur les 207 patients obèses ayant bénéficié d'un by-pass

gastrique étaient disponibles à la fin de l'étude (6 mois post-opératoire) 79 patients (38,2%) présentaient un trouble de l'axe I récent (incluant des bipolaires I et II). A six mois de la chirurgie la perte moyenne était de 26,1% du poids initial dans le groupe présentant un trouble de l'axe I contre 27,6% dans le groupe sans trouble de l'axe I mais la différence n'est pas significative ($p=0,19$). Cependant les études de sous-groupes montre que des antécédents de troubles de l'humeur seuls étaient responsable d'une variabilité modeste mais significative sur la perte de poids avec une perte moyenne de 25,1% du poids total. Cette étude reste limitée par l'inclusion quasi exclusive de femme caucasienne et ne peut donc pas être généralisée au reste de la population bariatrique ainsi que par sa faible durée d'évaluation (6 mois post-opératoire seulement, alors que la perte de poids se poursuit sur 18-24 mois après un bypass gastrique).

L'étude de Shelby et al. [1000] est l'étude dont la durée de suivi post-opératoire est la plus longue avec une durée moyenne de 24 mois. Elle inclut 18 patients, dont 15 bipolaires et 3 schizophrènes, âgés de 43 ans en moyenne avec un IMC moyen de 48 kg/m² et ayant subi soit un bypass ($n=12$) soit un anneau gastrique ($n=3$) soit une sleeve gastrectomie ($n=3$). Après un suivi moyen de 2 ans, la perte de poids moyenne était de 29% du poids initial ou encore une perte d'excès pondéral moyenne de 63% ; 69% des patients ont dépassé les 50% de perte d'excès de poids. Cette étude est une étude ouverte (absence de groupe contrôle) mais ces résultats sont comparables à ceux attendus dans la population bariatrique en générale. A noter que le pourcentage d'excès de perte de poids par sleeve gastrectomie était inférieure chez le bipolaire mais restait néanmoins au-delà des 50% de perte d'excès de poids.

Ces résultats sont proches de ceux issus de l'étude de Semanscin-Doerr et al [910] qui est l'une des deux études à avoir évaluée la perte de poids après une sleeve gastrectomie chez des patients présentant un trouble de l'humeur (trouble bipolaire ou dépression unipolaire). 104 patients super-obèses (IMC moyen de 60,3 Kg/m²), parmi lesquels 43% des patients présentaient un trouble de l'humeur diagnostiqué avant la chirurgie ont bénéficié d'une sleeve gastrectomie et ont été suivi 12 mois après la chirurgie. Les patients qui présentaient un antécédent vie entière de trouble de l'humeur en pré opératoire ont perdu moins de poids que les patients sans antécédent psychiatrique (37,8% PEP vs 47,2% PEP, $p=0,02$). Cette moindre efficacité chez les patients psychiatriques est imputable essentiellement aux bipolaires, puisque, lorsqu'ils ont été exclus de l'analyse la perte de poids était identique dans les deux groupes (42,2% PEP vs 45,63% PEP, $p=0,67$). Par contre les patients avec un diagnostic récent de trouble de l'humeur ont perdu autant de poids que les patients non psychiatriques à un an avec ou sans le groupe bipolaire. Ces résultats prêtent à confusion mais les auteurs estiment tout de même que l'impulsivité et les traitements psychotropes des patients bipolaires pourraient être responsables d'une moins bonne réponse à la sleeve. Cependant, ils estiment

également que les patients bipolaires bénéficient d'une perte de poids suffisamment importante pour avoir un impact positif sur la santé.

Dans l'étude de Fuchs et al. [26], on ne retrouve pas cette ambiguïté. 222 patients (78% de femmes, âge moyen de 46,5 ans) avec un IMC moyen de 47,5 kg/m² ont subi une sleeve gastrectomie. 86 patients (38,7%) présentaient un antécédent de trouble psychiatrique en préopératoire (dépression unipolaire, trouble anxieux, trouble bipolaire, schizophrénie). L'IMC moyen était identique dans les deux groupes (47,5 kg/m² dans le groupe avec antécédent et sans antécédent psychiatrique). A un an de la chirurgie, et après ajustement à l'âge, au sexe, à l'ethnie et au trouble psychiatrique le pourcentage d'excès de perte de poids était identique dans les deux groupes (51,61% vs 54,9%, p=non significatif). Les résultats indiquent aussi que la perte de poids chez les patients bipolaires était aussi importante que chez les patients sans antécédent psychiatrique et que chez les patients avec un antécédent psychiatrique autre.

11.2.5.1.2 Evolution de la composante psychiatrique en post-opératoire chez les patients bipolaire

Il a fallu attendre 2013 pour avoir la première étude évaluant l'effet de la CB sur la composante psychiatrique des obèses bipolaires. La cohorte de Ahmed et al. [915] a inclus 144 patients obèses (IMC moyen de 41,5 Kg/m²) bipolaires stables ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (by-pass, anneau ou sleeve gastrectomie), appariés à 1440 patients BP non opérés (contrôle). La stabilité psychiatrique était définie par l'absence d'hospitalisation psychiatrique depuis au moins 1 an avant l'évaluation.

Après un suivi moyen sur 2,17 années, 9% des opérés et 10,6% des contrôles ont été hospitalisés pour un problème psychiatrique. En données ajustées (incluant le traitement pharmacologique) ce Risque Relatif de 1,03 n'était pas significativement différent dans les deux groupes. De même la fréquence des consultations externes en psychiatrie était également identique dans les 2 groupes.

Par ailleurs on note une incidence de mortalité de 2,88 décès/1000 personnes-années chez les opérés contre 8,96 chez les contrôles. Cette donnée est rassurante dans la mesure où la chirurgie bariatrique est souvent considérée comme un facteur de risque de suicide, ce qui peut paraître particulièrement inquiétant dans une population où le risque de décès par suicide est significativement majoré par rapport à la population générale.

Les auteurs estiment donc que la CB n'altérerait pas la stabilité psychiatrique des patients bipolaires obèses et que les bénéfices constatés sur la mortalité sont importants mais nécessitent confirmation. Cette étude confirme que le BP obèse considéré comme stable peut être proposé comme un candidat à la CB.

Si cette étude n'apporte pas d'information sur la cause réelle de l'hospitalisation psychiatrique, cette dernière reste néanmoins un bon marqueur d'un épisode dépressif ou maniaque sévère.

L'étude de Shelby et al. [1000] vient confirmer les conclusions de l'étude précédente. En effet sur les 7 patients bipolaires dont les données sur l'évolution psychiatrique étaient disponibles à plus d'un an de la chirurgie, seul un patient a nécessité une hospitalisation pour décompensation sur un mode maniaque avec idéations suicidaire et automutilation. A noter que cette décompensation est survenue après plus de 3 ans de stabilité psychique en post-opératoire associé à une perte de 45% par rapport à son poids initial. Toutefois tous les autres patients présentés dans cette étude avaient connu une exacerbation de leurs symptômes, mais ne nécessitant pas d'hospitalisation. Cette exacerbation était pour la majorité des patients liée à une mauvaise compliance au traitement psychotrope et ne pouvait selon les auteurs pas être imputée à la chirurgie bariatrique. Par ailleurs, comme rappelé dans cette étude, les patients bipolaires, avec ou sans chirurgie, connaissent des fluctuations thymiques durant leur existence.

Pour résumer les quelques études disponibles montrent que la perte de poids suite à la CB semble aussi efficace chez les patients présentant un trouble de l'humeur, notamment bipolaire, que dans le reste de la population, et ce sans altération de la stabilité psychique.

Figure 17 : perte de poids et décompensation psychiatrique après chirurgie bariatrique dans les études incluant des patients bipolaires

Tabelau 1: perte de poids et décompensation psychiatrique après chirurgie bariatrique dans les études incluant des patients bipolaires

référence de l'étude	nbre de patients	durée de l'étude	age (ans)	type de chirurgie	IMC (Kg/m ²) en pré-op	troubles psy évalués	perte poids en post-op	par apport au contrôle	décompensation en post-op ayant nécessité une hospitalisation
910	104	1 an	>18	SG	60,35	D+BP	42,3 % de PEP	identique	NE
						D+BP (AVA)	37,9% de PEP	inférieure	
						D+BP(DR)	37,42% de PEP	identique	
913	33	1 an	41	BPG	51,9	BP	37,75% du PI	identique	NE
914	91	6 mois	45,8	BPG	52,9	D+BP (AVA)	25,1% du PI	inférieure	NE
914	79	6 mois	45,8	BPG	51,4	axe I (DR)	26,1% du PI	identique	
1000	18	2 ans	43	BPG+SG	48	BP+S	29% du PI	identique	1 BP sur 7 (à 3 ans post-op)
26	222	1 an	46,5	SG	47,5	axe I	51,6% de PEP	identique	NE
915	144	2,17	18 à 69	BPG+SG	41,5	BP	NE		9% (identique au groupe contrôle)

D= dépression sévère

BP= bipolaire
S= schizophrène
AVA=Antécédent vie entière
DR= diagnostic récent
BPG= by-pass gastrique
SG= sleeve gastrectomie
PEP= perte d'excès pondéral
PI= poids initial
NE= non évaluée

11.2.5.2 Chez les Patients déprimés

11.2.5.2.1 Evolution de la courbe pondérale en post-op chez les patients présentant des symptômes dépressifs/ATCD de dépression en pré-opératoire

La plupart des études montrent que la présence d'un syndrome dépressif en pré-opératoire ne semble pas impacter de manière défavorable sur l'amplitude de la perte de poids en post-op et ce quel que soit la technique utilisée (by-pass, anneau ou sleeve) [916,910]. A titre d'exemple l'étude de White et al [916] menée chez 357 patients (IMC=51 Kg/m²) ayant bénéficié d'un by-pass a montré une perte d'IMC chez les patients déprimés (BDI >15) de 27.8%, 35.8% et 38.3% à 6, 12 et 24 mois respectivement soit une perte comparable à ceux indemnes de dépression en pré-opératoire.

L'étude de Semanscin-Doerr et al. menée sur 104 patients super-obèses (IMC de 60 Kg/m²) ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie a montré une perte de poids similaire chez les patients avec ou sans antécédents de dépression [910].

Cependant certaines études ont montré que la dépression en pré-op avait un impact négatif sur la perte de poids en post-op [917,914,918]. L'étude de Brunault et al. [917] menée chez 34 patients ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie montre que l'IMC est passé en moyenne de 55,3 Kg/m² en pré-op à 41,7 Kg/m² en post-op (baisse de 25%), mais la présence d'un score de dépression élevé (mesuré par le BDI) en pré-op était associé à une perte de poids significativement plus faible. Néanmoins cette différence était de faible amplitude et même disparaissait lorsque la dépression était mesurée par le SCL-90-R (Symptom checklist 90 revised).

L'étude de Kinzl et al. [918] menée sur 140 patients ayant bénéficié d'un anneau gastrique a montré qu'après un suivi médian de 50 mois les patients avec un antécédent de dépression ont perdu en moyenne 14 points d'IMC contre 16,1 points pour ceux indemne de troubles psychiatrique. Cette différence, certes statistiquement significative, reste également de faible amplitude.

11.2.5.2.2 Evolution de la dépression en post-op chez les patients présentant des symptômes dépressifs en pré-op :

La sévérité de la dépression est le plus souvent évaluée soit par le Beck Depression Inventory scale (BDIs), où plus le score est élevé et plus les symptômes sont sévères, soit par le Hospital Anxiety and Depression scale (HADs), où un score de 8 à 10 et supérieur à 10 indique respectivement une possibilité et une probabilité d'un trouble de l'humeur. Il s'agit de deux auto-questionnaires.

Environ 25% à 45% des patients évalués en pré-opératoire pour une CB présentent des symptômes dépressifs significatifs c'est à dire ayant obtenu un score BDI >15 ou un score HAD >8 [916,920,922]. 1 an après l'intervention ils ne sont plus que 12% (soit 2 à 3 fois moins) à présenter ces scores, ce chiffre remonte légèrement pour se stabiliser autour de 15% à 10 ans [920,921]]. Il semble également que plus le score BDI est élevé en pré-op et plus il baissera en post-op, ce qui suggère que même la dépression sévère est susceptible de bien s'améliorer avec la chirurgie. Ces améliorations semblent également se traduire par une diminution de la prise d'antidépresseurs [919]. A titre d'exemple, l'étude de Mitchell et al [920] menée sur 2148 adultes ayant bénéficié essentiellement d'un by-pass ou de la pose d'un anneau gastrique a montré que 28,3% des patients qui présentaient des symptômes dépressifs légers à sévères en pré-op n'étaient plus que 15,6 % trois ans après la chirurgie à en souffrir. Ceci s'est traduit par une baisse significative de la prise d'antidépresseurs qui est passée de 35,3% en pré-op à 27,5 % à 3 ans post-op.

11.2.5.2.3 L'amélioration des symptômes dépressifs est corrélée à l'amplitude de la perte de poids

La diminution de la prévalence de la dépression ainsi que la sévérité des symptômes après chirurgie semblent corrélés à l'amplitude et au maintien de la perte de poids à long terme [916,921,919]. La figure 18 issue de l'étude Mitchell et al. [920], résume assez bien l'évolution des symptômes dépressifs en fonction de la perte de poids. La courbe de la perte de poids telle qu'illustrée dans la figure 1 est assez fidèle à celles retrouvées dans les revues sur la chirurgie bariatrique [922] : la perte de poids est considérable la 1ère année (environ 25% du poids initial, tout type de chirurgie confondue), suivie d'une phase de maintien la 2ème année, puis une légère reprise de poids qui se stabilisera sur long terme (perte moyenne de 17% du poids initial à dix ans tout type de chirurgie confondue) [921]. En parallèle, les symptômes dépressifs diminuent en moyenne de manière aussi considérable la première année avec des score BDI ou HAS qui baissent de 50%, puis ils amorcent une légère détérioration pour se stabiliser par la suite à des scores autour de 25-30% en dessous de leur niveau pré-op [920,921].

Il existe donc une corrélation significative entre l'évolution du poids corporel et la sévérité des symptômes dépressifs en post-opératoire. Cette corrélation est également bien illustrée dans les études de sous-groupes. En effet l'étude de Burgmer et al [922] montre que 45% des patients déprimés en pré-op ayant perdu plus de 25% de leur poids initial ne l'étaient plus à 4 ans post-op, contre 7,4% de ceux ayant perdu moins de 25% de leur poids initial. Cette tendance est retrouvée

également dans l'étude SOS [921] menée sur 10 ans qui montre que le score de dépression en pré-opératoire diminue le plus chez ceux ayant perdu plus de 30 % de leur poids initial, ne s'améliorait pas en dessous d'une perte de 10% du poids initial et même s'aggravait chez ceux ayant pris du poids

Ces études révèlent que la perte de poids rapide et importante durant la première année suivant la chirurgie est une des causes dans l'amélioration substantielle et cliniquement significative de la dépression [916]. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle la dépression est l'une des nombreuses comorbidités de l'obésité et peut donc être influencée (au même titre que le diabète ou l'apnée du sommeil) par la perte ou l'absence de perte de poids. Sur le plan physiopathologique ceci suggère qu'une réduction substantielle de l'inflammation parallèle à la perte de poids soit associée à l'amélioration de la dépression, comme cela a été démontré dans l'étude d'Emery et al. [811].

Cependant cette relation de causalité ne peut être démontrée de manière formelle sur la base des études précitées. En effet, si en moyenne on observe une amélioration remarquable des symptômes dépressifs en post-opératoire, la persistance voire la réémergence de la dépression n'est pas rare en post-opératoire. Il se peut donc que la dépression à travers son caractère évolutif (neuroprogression) ou encore ses co-morbidités (sédentarité, trouble du comportement alimentaire) soit également en elle-même une cause de perte de poids insuffisante et non une conséquence [916]. D'autres études longitudinales avec une meilleure évaluation des mécanismes sous-jacents à la dépression sont nécessaires pour déterminer si la dépression qui persiste après la chirurgie est une cause et/ou une conséquence de la moindre perte de poids.

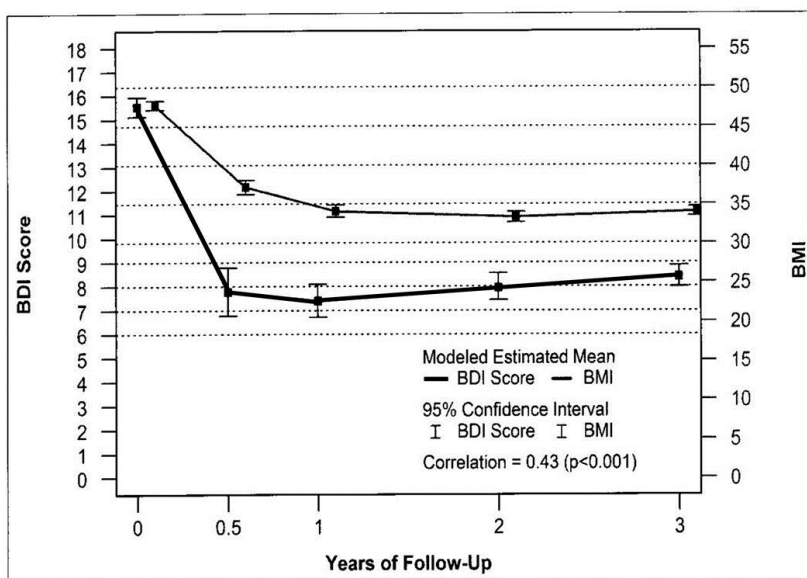


Figure 18 : Issu de Mitchell et al. [920] . Parallèle entre la variation de l'IMC et celle du score BDI chez les patients déprimés en pré-opératoire (BDI>10) (n=671)

Pour résumer, les nombreuses études disponibles montrent que la perte de poids suite à la chirurgie bariatrique semble aussi remarquable chez le patient déprimé que chez les contrôles. Par ailleurs l'amélioration des symptômes dépressifs est corrélée à l'amplitude de la perte de poids.

En conclusion : Les données concernant l'effet de la CB sur le malade BP proviennent de 2 sources : les études sur les malades bipolaires et celles plus étoffées sur les malades atteints de dépression unipolaire. Sachant que la phase dépressive qui domine l'essentiel de la maladie BP possède beaucoup de similitudes avec la dépression unipolaire [912], on peut considérer que l'évolution de la dépression bipolaire après chirurgie pourrait en toute vraisemblance suivre une évolution proche de celle de la dépression unipolaire [915]. L'expérience plus riche acquise chez les dépressifs unipolaires peut être donc très utile pour guider (par analogie) la prise en charge du malade BP.

Les patients déprimés ou atteints d'un trouble bipolaire en amont de la chirurgie semblent bénéficier en post opératoire d'une perte de poids aussi importante que le reste de la population, ainsi que d'une amélioration nette de leurs symptômes psychiatriques durant la première année de la chirurgie dont l'importance est fonction de la perte de poids. Bien que cette amélioration stagne voire même se détériore légèrement par la suite le bénéfice de la chirurgie persiste toutefois de manière significative à long terme. Il faut noter aussi que la résurgence des symptômes dépressifs ou BP n'est pas rare en post-op et pourrait avoir un impact négatif sur la perte de poids et le comportement psychosocial. Il n'est pas encore clair si cette résurgence est la cause ou la conséquence d'une perte de poids insuffisante. Quoiqu'il en soit un suivi rigoureux en post-opératoire s'impose afin de détecter et prendre en charge rapidement les premiers signes de rechute [916].

Bien que présentant beaucoup de similitudes, les BP seraient plus à risque d'échec suite à une CB que les déprimés unipolaires. En effet :

- la prise de thymorégulateurs ou d'antipsychotiques atypique (Olanzapine, Quetiapine, Risperdone, Aripiprazole) sont susceptibles de freiner la perte de poids.
- D'autre part l'instabilité psychiatrique particulière les rendraient plus vulnérable à la décompensation (suicide, dépendance, comportements à risques..) et à une moins bonne observance des recommandations [913].

Toutefois ces craintes légitimes ne semblent pas se concrétiser de façon alarmante en pratique comme le montre la revue de littérature qui indique que la perte de poids suite à la CB semble aussi remarquable chez le bipolaire que chez le reste de la population générale et ce sans altération significative de la stabilité psychiatrique.

Les mécanismes à l'origine de la stabilité et l'amélioration des symptômes psychiatriques postopératoires, suite à la perte de poids, sont mieux connus aujourd'hui et font l'objet de nombreuses études. Leur compréhension est importante pour une meilleure prévention des rechutes thymiques. Ces mécanismes semblent impliquer une meilleure réponse au traitement pharmacologique, une modification du microbiote intestinal, une meilleure sensibilité hormonale (leptine, insuline..) ainsi que l'amélioration du profil inflammatoire [811].

11.2.6 Evolution des autres troubles neuropsychiatriques

11.2.6.1 Trouble anxieux

L'anxiété semble être beaucoup moins sensible aux effets de l'opération. En effet, rares sont les études qui relèvent une amélioration à moyen terme, tandis que dans la majorité des cas, les symptômes anxieux sont peu ou pas modifiés par l'intervention [924] en particulier sur le long terme [924].

11.2.6.2 Troubles du comportement alimentaire (TCA)

Dans leur ensemble, les données de la littérature indiquent que la CB produit une nette amélioration des troubles du comportement alimentaire, surtout entre six et douze mois après l'opération [925]. Cette amélioration, allant même jusqu'à une rémission complète de la symptomatologie, peut perdurer chez un grand nombre de patients [926]. Toutefois, une apparition ou une réapparition de ces troubles a été signalée par plusieurs études. Il a été rapporté qu'environ 50% des patients souffrant de troubles du comportement alimentaire avant l'opération présenteront les mêmes symptômes en phase postopératoire [925]. La présence de ces troubles après l'opération est unanimement considérée comme un facteur limitant fortement les bénéfices de la chirurgie bariatrique, aussi bien du point de vue de la perte de poids que psychologique. Nous reviendrons sur l'évolution des TCA dans le prochain chapitre.

11.2.7 Chirurgie bariatrique et Fonction cognitive

Comme nous l'avons vu de nombreuses études ont démontré l'impact favorable de la chirurgie sur les comorbidités somatiques de l'obésité [927]. Les travaux se consacrant à l'évolution du profil cognitif des patients opérés sont moins nombreux, plus récents et de nombreuses questions restent posées quant au devenir du fonctionnement intellectuel chez ces patients.

Une méta-analyse récente, menée chez des sujets obèses après chirurgie de tout type (by-pass le plus souvent), sur une durée postchirurgie allant de 28 jours à 12,8 mois, fait état d'un effet variable de la perte de poids sur les fonctions cognitives. Il semble cependant se dégager une tendance à l'amélioration modeste des capacités mnésiques et plus particulièrement de la mémoire d'apprentissage, des fonctions exécutives chez les sujets opérés [928].

Plus récemment, une étude portant sur 137 sujets, 95 opérés et 42 obèses non opérés constituant le groupe témoin, retrouve après 12 mois de suivi postchirurgical, une prévalence significativement diminuée des déficits mnésiques des sujets opérés par comparaison au groupe témoin : les déficits de la mémoire sont présents chez 24 % des sujets en préchirurgical (pour les deux groupes) et chez 9 % des patients à 12 mois de la chirurgie.

Le pourcentage de sujets présentant une altération mnésique n'est pas modifié dans le groupe témoin. Les bénéfices les plus notables semblent être pour les sujets qui avaient les troubles les plus sévères en préopératoire [929].

Des résultats similaires ont été obtenus dans deux études de plus longue durée, respectivement 2 et 3 ans [930,931]. L'amélioration des résultats obtenus aux tests mnésiques est maintenue dans la première [930] tandis que dans la deuxième étude sur 3 ans [931] l'amélioration est maintenue sur les fonctions exécutives et la mémoire, mais l'attention (initialement améliorée) semble décliner à 3 ans.

Il n'existe pas à notre connaissance de suivi de plus longue durée. Les différents auteurs soulignent la nécessité de travaux prospectifs sur 10 à 20 ans. Aucune étude ne recherche la diminution du risque de maladie d'Alzheimer chez le sujet opéré.

Les auteurs soulignent par ailleurs, de manière systématique, que les études présentées ne sont pas randomisées, les groupes obèses contrôles et obèses opérés sont dissemblables quant aux comorbidités reconnues comme ayant un effet négatif sur la cognition. Il semble cependant que l'amélioration constatée soit, au moins en partie, indépendante de l'amélioration des comorbidités (HTA, diabète, apnées du sommeil).

En revanche, aucune étude ne prend en compte l'influence de l'amélioration après chirurgie du contexte psychosocial, de la qualité de vie, de l'activité physique sur les performances cognitives.

Les études couplant imagerie cérébrale fonctionnelle et tests neuropsychologiques sont très peu nombreuses : l'une d'entre elles [932] est réalisée chez 33 femmes appariées en âge et niveau socioculturel, 17 présentant une obésité sévère et 16 de poids normal. Aucune n'a d'antécédents personnels ou familiaux de diabète ou de démence. Aucune différence dans les résultats des tests neuropsychologiques n'est retrouvée, ni avant ni après la chirurgie (24 semaines).

L'imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP Scan) met en revanche en évidence une augmentation du métabolisme cérébral chez les femmes obèses avant la chirurgie. 24 semaines après, le métabolisme cérébral des femmes opérées redevient similaire à celui des femmes minces.

En résumé : plusieurs études retrouvent après chirurgie bariatrique une amélioration des performances cognitives de sujets obèses opérés. Ces résultats demandent cependant à être confirmés par des travaux sur des durées de suivi plus longues (au-delà de 10 ans) et, randomisés et où les données neuropsychologiques seront couplées aux données cliniques et d'imagerie fonctionnelle.

Conclusion générale Chirurgie Bariatrique et malade Bipolaire

Des données cliniques favorables ont été obtenues concernant la perte de poids ainsi que l'évolution des troubles psychiatriques après chirurgie bariatrique. Ils suggèrent que les patients bipolaires stables peuvent être considérés comme des candidats légitimes à une chirurgie bariatrique, avec toutefois les précautions nécessaires, au même titre que les autres patients indemnes de troubles psychiatriques.

En effet il existe aujourd'hui, chez les bipolaires stables, des preuves solides du caractère vital de la prise en charge de l'obésité (particulièrement par chirurgie bariatrique méthode de loin la plus efficace) pour casser le cercle vicieux du couple obésité/troubles psychiatriques qui s'alimentent mutuellement.

Par ailleurs, les comorbidités neuropsychiatriques du trouble bipolaires seraient susceptibles de s'améliorer après la chirurgie, et en particulier les troubles du comportement alimentaire et les fonctions cognitives, même s'il n'existe à l'heure actuelle aucune étude menée spécifiquement sur cette population.

Il faut noter qu'une perte de poids insuffisante associée ou non à une décompensation psychiatrique ne peut être exclue pour certains patients bipolaires après chirurgie bariatrique. Ceci ne devrait pas nous engager (par simple principe de précaution) à élargir les contre-indications à la base mais devrait plutôt nous inciter à minimiser l'impact de ce risque sur le patient par un suivi post-opératoire suffisamment rapproché et par la prévention en amont des facteurs favorisants que la recherche s'active à mieux définir. C'est de plus en plus l'avis exprimé par les différents auteurs et associations sur ce sujet, l'expérience ayant montré que le bénéfice/risque de cette approche penche nettement du côté des bénéfices.

La question du choix de l'intervention apparaît aussi crucial dans notre population chez qui la technique de sleeve gastrectomie semble la plus appropriée en raison :

- Des risques opératoires et post-opératoires faibles et moindres que ceux retrouvés dans des chirurgies comme le bypass ou la dérivation bilio pancréatique.
- De la bonne efficacité en termes de perte de poids à long terme permettant une amélioration du profil inflammatoire à long terme associée à une amélioration bien documentée des comorbidités somatiques
- De l'absence de modification de l'anatomie digestive qui ne modifiera donc pas ou peu l'absorption de l'alcool et des médicaments psychotropes
- Du risque de carence vitaminique faible (notons d'ailleurs que l'abandon de suivi d'une sleeve gastrectomie non compliquée est une cause d'échec documenté mais pas de carence nutritionnelle grave.)
- De l'absence d'achat de compléments vitaminiques (qui représente un coût financier et nécessite une compliance quotidienne)
- De la rémission durable des comorbidités
- Du confort post-opératoire des opérés

CINQUIEME PARTIE :

RETICENCE DES PSYCHIATRES A OPERER LES PATIENTS BIPOLAIRES

Chapitre 12

Les réticences des psychiatres à opérer les patients bipolaires sont-elles toujours justifiées ?

12.1 RECOMMANDATIONS EXISTANTES

12.2 REVUE DE LA LITTERATURE

12.2.1 CHIRURGIE BARIATRIQUE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES EN GENERAL

12.2.1.1 Quels sont les troubles psychiques les plus souvent observés chez les candidats à la chirurgie bariatrique?

12.2.1.2 Quels sont les taux d'exclusion pour troubles psychiatriques publiés dans la littérature ?

12.2.1.3 Dans quelle mesure les critères psychiatriques d'exclusion sont-ils justifiés ?

12.2.1.3.1 Risque d'une perte de poids sous optimale en post opératoire

i) *Troubles psychiatriques en général*

ii) *Troubles du comportement alimentaire préopératoires (TCA)*

12.2.1.3.2 Risque accru de décompensation des troubles de l'humeur

12.2.1.3.3 Risque accru de suicide après chirurgie bariatrique

i) Introduction

ii) revue de la littérature

12.2.1.3.4 Risque accru d'addiction à l'alcool post après chirurgie bariatrique

i) L'alcool

12.2.1.3.5 Modification de la pharmacocinétique des médicaments psychotropes

i) Absorption

ii) Distribution

iii) Elimination

12.1 RECOMMANDATIONS EXISTANTES

En France, une évaluation psychiatrique pré-opératoire est obligatoire. Selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) publiées en janvier 2009, l'évaluation psychiatrique peut être réalisée par un psychiatre et/ou un psychologue. Le psychiatre évalue l'existence de pathologies pouvant contre-indiquer l'intervention chirurgicale ou nécessitant la mise en place d'une prise en charge adaptée avant l'intervention [844].

Les troubles cognitifs et mentaux sévères, les troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire et la dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives licites et illicites sont une contre-indication à la chirurgie. Toutefois «certaines de ces contre-indications peuvent être temporaires et l'indication d'un traitement chirurgical doit pouvoir être réévalué après leur prise en charge».

Les recommandations de l'HAS sont toutefois de très faibles niveaux de preuve (accord professionnel) ; elles ne sont pas basées sur une revue de la littérature mais sur des recommandations, souvent divergentes, issues d'autres sociétés savantes internationales.

La HAS a certes émis une contre-indication concernant les troubles mentaux sévères mais en précisant que leurs définitions variaient en fonction des auteurs, ce qui en pratique laisse au psychiatre ou au psychologue une grande latitude l'autorisant à prendre ses décisions au cas par cas guidées par leur jugement plutôt que basées sur les données existantes.

Plus récemment, en 2013, un comité d'experts, mandaté par la Fédération internationale pour la chirurgie de l'obésité (IFSO) et l'Association européenne pour l'étude de l'obésité (EASO), a édicté les directives concernant la chirurgie de l'obésité (6). Dans ce contexte, certains critères d'exclusion ont été indiqués notamment, les états psychotiques non stabilisés, les désordres de la personnalité ou du comportement alimentaire étant considérés comme critères d'exclusion, «sauf avis différent spécifiquement donné par un psychiatre ayant une expérience dans le domaine de l'obésité».

En conclusion, il n'y a pas actuellement de la part des sociétés savantes de recommandations claires et unanimement acceptés concernant les contre-indications de la chirurgie bariatrique chez les patients présentant un trouble psychique (selon les règles de la médecine basée sur les preuves). Cette carence

pousse un grand nombre de psychiatres, par principe de précaution, beaucoup plus que sur la foi de preuves solides, à exclure trop vite la chirurgie bariatrique privant peut-être ces malades d'un traitement efficace de leur obésité.

Nous allons donc procéder à une revue de la littérature récente afin de mieux préciser si le principe de précaution est justifié.

12.2 CHIRURGIE BARIATRIQUE ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES EN GENERAL :

12.2.1 Quels sont les troubles psychiques les plus souvent observés chez les candidats à la chirurgie bariatrique?

Comme nous l'avons vu, l'obésité est significativement associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques telles que les troubles de l'humeur [933], les troubles du comportement alimentaire ou les troubles anxieux [934]. Cette association devient d'autant plus évidente quand il s'agit de patients souffrant d'une obésité morbide, candidats à une chirurgie bariatrique.

Seules cinq études ayant employé un entretien clinique structuré basé sur les critères stricts du DSM IV (Structured Clinical Interview DSM IV ou SCID) pour évaluer les antécédents de troubles psychiatriques chez des patients candidats à une chirurgie bariatrique sont disponibles [935, 936, 937, 938, 939].

Ces différentes études d'évaluation psychiatrique pré-opératoire laissent penser qu'environ 35 à 70 % des patients candidats à la chirurgie présentent un antécédent sur la vie entière de trouble psychiatrique de l'axe I.

Ainsi, les **troubles de l'humeur**, et en particulier le trouble dépressif majeur et le trouble dysthymique, sont les troubles de l'axe I les plus fréquemment observés avec des prévalences allant jusqu'à 50% pour le trouble dépressif majeur (dans l'étude de Mulhans et al. réalisée en 2009 sur une cohorte de 146 patients [935] et 8,2% pour le trouble dysthymique dans cette même étude. La prévalence du trouble bipolaire sera traitée spécifiquement à la fin du chapitre.

Les **troubles anxieux**, incluant le trouble d'anxiété généralisé (TAG) et la phobie sociale, concernaient eux jusqu' à 37,5% des patients (dans l'étude de Kalarchian et al. [937] menée en 2007 sur une cohorte de 288 patients en attente de chirurgie.)

Les troubles du comportement alimentaire sont aussi des troubles de l'axe I très prévalents parmi la population d'obèses candidats à une chirurgie. Les prévalences retrouvées dans ces différentes études allaient de 10% dans l'étude de Herpertz [936] jusqu'à 50 % dans l'étude de Mulhans et al. [935].

L'abus de substance était retrouvé avec une prévalence plus faible, quoique non négligeable, allant de 1% dans l'étude de Mauri et al. effectuée en 2008 sur un collectif de 255 patients [939] à 15,1% dans l'étude de Mulhans [935]. Notons que Kalarchian et al. [937] rapportait une prévalence vie entière d'abus de substance/dépendance chez 32% des patients issus de leur cohorte !

Parmi ces cinq études seules celles de Mauri et al. [939] et de Kalarchian et al. [937] ont évalué la prévalence **des troubles de l'axe II** dans cette population. Elle s'élevait respectivement à 20% et 29% dans ces deux études avec une écrasante majorité de trouble de la personnalité du cluster C (personnalité évitante, dépendante et obsessionnelle).

TROUBLES DE L'AXE I	Troubles de l'humeur Troubles anxieux Troubles du comportement alimentaire Abus de substance
TROUBLE DE L'AXE II	Trouble de la personnalité du cluster C : - Personnalité évitante - Personnalité dépendante - Personnalité obsessionnelle

Tableau 19 : Troubles psychiques les plus souvent observés chez les candidats à la chirurgie bariatrique

Il est aussi intéressant de noter qu'une autre étude menée par Wildes et al.[940] conduite sur 230 candidat(e)s à la chirurgie bariatrique a démontré que 66% des patients avaient subi des maltraitements pendant l'enfance, les abus émotionnels, physiques et sexuels étant les plus fréquents.

Citons aussi Larsen et al. [941] qui ont évalué la prévalence des antécédents de psychothérapie ou de prise d'un traitement psychotrope chez ces patients candidats à la chirurgie. Environ 25 % des patients affirmaient prendre un traitement psychotrope au moment de l'intervention. De la même façon, en 2004, Sarwer [942] a recensé les traitements psychiatriques chez 90 candidats à la chirurgie de l'obésité : 34,4% prenaient des psychotropes, 30% des antidépresseurs, 6,6% des anxiolytiques et 3,3% des antipsychotiques.

En conclusion : Chez les patients candidats à la chirurgie bariatrique, la prévalence des troubles psychiatriques s'avère largement supérieure à celle retrouvée en population générale même s'il existe une large hétérogénéité dans les prévalences retrouvées, pouvant être expliquée par des biais méthodologiques (variabilité démographique (âge, sexe) ou poids ou de catégorisation des troubles).

L'association étroite entre troubles psychiatriques et candidats à la chirurgie bariatrique laisse présumer de l'existence d'une interaction post-opératoire

significative (favorable ou défavorable) entre les deux situations, rendant nécessaires l'établissement de recommandations claires concernant l'indication (ou la contre-indication) à la chirurgie bariatrique.

12.2.2 Quels sont les taux d'exclusion pour troubles psychiatriques publiés dans la littérature ?

Une revue de Sarwer et al. [942] montre que suite à un examen pré-opératoire des candidats à la chirurgie bariatrique, le taux d'exclusion pour des motifs psychiatriques varie entre 3 et 20%. Cette large différence suggère qu'une composante de subjectivité influence les recommandations émises par les spécialistes. Ceci est confirmé par une étude de Fabricatore et al. qui montre que le pourcentage d'avis négatifs pour une opération bariatrique est inversement proportionnel à l'âge et au nombre d'années de pratique du spécialiste [943] (8) !

Walfish S et al. [944] dans une étude menée aux Etats-Unis auprès de 103 psychologues ont noté que 15 % des patients en moyenne voyaient la chirurgie retardée ou étaient récusés pour des motifs psychiatriques. Toutefois étant donné la grande variabilité des critères d'évaluation, les auteurs conseillaient aux malades récusés d'obtenir un deuxième avis auprès d'un spécialiste ayant une expérience de la chirurgie bariatrique

Trois autres études [942, 943, 945] américaines évaluant l'état psychologique de patients candidats à la chirurgie bariatrique ont montré qu'environ 65/70% des patients obtenaient directement l'aval pour la chirurgie, 25/30 % des patients étaient encouragés à recevoir des soins avant l'intervention (en particulier diététiques et psychologiques), enfin une faible minorité des patients étaient définitivement récusés pour la chirurgie. Les résultats de ces trois études apparaissaient comparables.

Les motifs d'exclusion les plus souvent retrouvés étaient les addictions aux drogues, les symptômes actifs de schizophrénie, les symptômes actifs de troubles de l'humeur, les antécédents de multiples tentatives de suicide, les troubles actifs du comportement alimentaire et les symptômes actifs de trouble obsessionnel compulsif [944].

En conclusion le taux d'exclusion est fonction de l'expérience de l'examineur et des méthodes d'évaluation utilisées. Ceci pose la question suivante : les principales craintes des psychiatres concernant la chirurgie bariatrique sur un terrain psychiatrique sont-elles toujours justifiées?

12.2.3 Dans quelle mesure les critères psychiatriques d'exclusion sont-ils justifiés ?

Les principaux motifs pour lesquels on exclut la chirurgie bariatrique chez les malades avec un terrain psychiatrique sont les suivants [946] :

- Risque d'une perte de poids sous optimale en post opératoire

- Risque accru de décompensation des troubles psychiatriques
- Risque accru de suicide
- Risque accru d'addiction
- Modification de l'absorption des traitements psychotropes compliquant la compliance au traitement.

Dans quelle mesure ces critères d'exclusion sont-ils justifiés ?

12.2.3.1 Risque d'une perte de poids sous optimale en post opératoire

Il est estimé que les risques de mauvais résultats sur la perte de poids en post opératoire peuvent être secondaires aux troubles psychiatriques en général (dépression, anxiété...) ou aux troubles spécifiques du comportement alimentaire (TCA)

12.2.3.1.1 Troubles psychiatriques en général

Bien évidemment, les études évaluant l'impact des comorbidités psychiatriques sur la perte de poids post-opératoire se sont portées essentiellement sur les dysfonctionnements les plus souvent relevés chez les candidats à la chirurgie bariatrique, notamment, l'impact potentiel de la dépression et de l'anxiété a été particulièrement évalué. Les nombreuses méta-analyses des études effectuées sur ce sujet indiquent qu'aucun lien causal n'a pu être clairement établi entre la présence pré-opératoire de ces désordres et une issue plus ou moins satisfaisante d'une opération bariatrique, en ce qui concerne la perte de poids [947].

- **Les troubles de l'humeur** : comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, la majorité des études montrent que la perte de poids suite à la CB semble aussi marquée chez les patients ayant un antécédent de trouble de l'humeur (TB ou dépression unipolaire) que chez les patients contrôles, même si quelques études retrouvent une corrélation inverse entre dépression et perte de poids post-opératoire sur des durées de suivi comprises entre 6 et 60 mois
- **Les troubles anxieux** : seules deux études ont examiné l'association entre anxiété et perte de poids post opératoire et aucune de ces 2 études n'a retrouvé d'association significative [948, 949].
- **Les troubles de la personnalité** : là encore les résultats des études ne permettent pas d'établir un lien clair. En effet sur les 14 études évaluant cette association, 7 trouvaient une corrélation négative (significative), 3 ne trouvaient pas d'association significative et 4 une association positive (significative) sur des durées d'études allant de 12 à 36 mois.
- **Les abus sexuels** : ils sont associés à de nombreuses pathologies mentales (dont les troubles de l'humeur). De nombreuses études ont de ce fait évalué leur impact sur la perte de poids au décours d'une chirurgie bariatrique. Ainsi 8 études ont évalué l'association et les résultats apparaissaient hétérogènes ne permettant pas d'établir une relation claire entre perte de poids post-opératoire et antécédent

d'abus sexuel. 5 de ces études n'ont retrouvé aucune association significative [950, 951, 952, 953, 954], 2 trouvent une association négative [955, 956] et une, une association positive [957].

En conclusion : Les troubles psychiatriques ne semblent pas être un élément péjoratif concernant la perte de poids post chirurgie bariatrique. Toutefois les études identifiées étaient le plus souvent rétrospectives et excluaient les patients atteints de troubles mentaux sévères considérés comme contre-indication à la chirurgie.

12.2.3.1.2 Troubles du comportement alimentaire pré-opératoires (TCA)

Les TCA les plus courants chez les personnes obèses en demande de chirurgie bariatrique sont les consommations extra prandiales telles que le grignotage (ingestion répétée de petites quantités de divers aliments non spécifiques, sans faim ou appétit) et les compulsions alimentaires qui, dans leur forme sévère, constituent le Binge Eating (BE) c'est-à-dire une prise alimentaire impulsive sur une courte durée accompagnée d'une sensation de perte de contrôle.

Comme nous l'avons déjà défini, lorsque les épisodes se répètent au moins deux jours par semaine et sur une période de 6 mois, sans stratégie de contrôle du poids, on parle de Binge Eating Disorder (BED). Le NES (night eating syndrome) est aussi retrouvé avec une prévalence non négligeable chez les patients obèses candidats à une chirurgie.

i. Prévalence des TCA chez les sujets candidats à la chirurgie.

Plusieurs équipes ont étudié la prévalence des TCA chez des sujets candidats à la chirurgie, celle-ci est importante et peut varier dans la littérature de 10 à 50% des cas [935, 936], alors que la prévalence sur la vie entière des troubles du comportement alimentaire dans la population générale est de l'ordre de 5% [958]. Il s'agit pour les psychiatres d'une source de réticence voir même d'exclusion vis-à-vis de la chirurgie bariatrique par peur de mauvais résultats post opératoires. Cette prévalence semble de plus sous-estimée par rapport à la réalité clinique. En effet, il est possible que certains aspects du comportement alimentaire des patients obèses, comme par exemple l'hyperphagie et la perte des sensations digestives, échappent aux définitions courantes des troubles du comportement alimentaire.

Le trouble du comportement alimentaire le plus étudié dans la population d'obèses en attente de chirurgie est le BED dont la prévalence dans les séries publiées varie de 4 % à 68 % avec une moyenne globale d'environ 30 % [959]].

Une revue prenant en considération tous les articles parus jusqu'en 2005 mentionne quant à elle une prévalence de NES de 8 à 31 % [960].

Le comportement de grignotage a été peu évalué. Dans une série étudiant 149 patients dont 47 hommes, le grignotage est rapporté chez 19,5 % des patients en préopératoire et semble plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (24,5 vs 8,5 %) [961].

ii. TCA et résultats pondéraux après chirurgie

Binge Eating Disorder (BED)

Le BED est un trouble du comportement alimentaire redouté par les psychiatres car souvent associé à un manque d'efficacité de la chirurgie bariatrique ; il reste un motif fréquent de retard voir d'exclusion à la prise en charge chirurgicale. Ce principe de précaution semble assez surprenant dans la mesure où dans la majorité des études la présence d'un BED avant la chirurgie ne semble pas être un facteur déterminant majeur de la perte de poids dans plusieurs études [959,962].

Revue de la littérature : Une vingtaine d'études (sur les 15 dernières années) ont évalué l'impact de l'existence d'un BED en préopératoire sur la perte de poids suite à une chirurgie bariatrique.

La majorité de celles-ci ne montre pas d'impact du BED sur la perte de poids post-opératoire.

Par exemple, dans une étude portant sur 249 sujets avant et 5 ans après une gastroplastie, il n'existait pas de différence en terme de perte de poids entre les patients qui avaient un BED et ceux qui n'en avaient pas [963] [15]. De même, le pourcentage de reprise de poids après 4 ans était le même dans les deux groupes.

Une étude américaine menée par Pauwers et al. [960] [10] aux USA sur une cohorte de 72 patients ayant subi un bypass gastrique sur une durée de 18 mois, ne retrouvait pas de différence significative par rapport aux contrôles.

Enfin une étude menée par Alger-Mayer [962] [7] sur une longue période de suivi de six ans a montré une perte de poids post opératoire (chirurgie de type bypass gastrique) similaire dans le groupe de patient présentant un BED pré opératoire comparé au groupe sans BED.

Wadden et al. [959] ont montré que la BED préopératoire n'avait pas d'impact négatif sur les résultats de la chirurgie bariatrique par rapport aux patients sans BED. A 12 mois de suivi, les BED avaient perdu 22,1% de leur poids initial comparé au 24,2% chez ceux indemnes de BED (différence non significative), avec dans les deux groupes une réduction importante des facteurs de risque cardio vasculaire.

Quelques rares études ont même montré une meilleure perte de poids en post opératoire comme celle de Malone et al. [963] [3]; étude menée sur 109 patients obèses, dont 28% présentait un BED sévère (après évaluation à l'aide de

questionnaires spécifiques). 12 mois après la chirurgie, de type bypass gastrique, ce sous-groupe de patients était celui qui présentait le pourcentage de perte de poids le plus important, même si cette différence n'était pas significative par rapport aux autres groupes (absence de BED ou BED modéré). D'autres études comme celles de Boan et al. [961] [11] retrouve cette même association

Contrairement à ces publications, certaines études montrent une perte moins importante de poids en post opératoire chez les patients atteints d'un BED pré-opératoire.

Ainsi Salled et al. [964] [8] ont montré que la présence d'un BED en cours ou un antécédent de BED était associée négativement à la perte de poids après bypass gastrique. Cette corrélation apparaissait dès la fin de la première année suivant la chirurgie et devenait encore plus marquée à 2 ans de suivi (patient sans BED 33.0 ± 7.8 de perte d'IMC à 1 an, 38.8 ± 6.7 à 2 ans et 37.3 ± 4.8 à 3 ans). Pour les patients atteints de BED 30.3 ± 7.0 de perte d'IMC à 1 an, 31.7 ± 8.7 à 2 ans, et 27.5 ± 7.3 à 3 ans). Cette différence est certes statistiquement significative mais de faible amplitude et les comorbidités somatiques étaient malgré tout améliorées de façon significative dans le groupe BED.

Green et al. [965] [17] ont mené aux USA une étude sur une cohorte de 65 patients ayant subi un bypass gastrique retrouvant aussi une issue moins favorable en terme de perte de poids à 6 mois post opératoire chez les patients présentant un BED.

Le bénéfice attribuable à la chirurgie semble en partie lié à la forte diminution de la prévalence du BED au décours de l'intervention puisque l'acte chirurgical n'aggrave pas mais au contraire semble réduire la fréquence du BED.

Chirurgie et évolution du BED

Larsen et al ont évalué les BED avant et après pose d'un anneau gastrique. Dans les deux groupes de suivi à court terme (de 8 à 24 mois) et long terme (de 25 à 68 mois), la fréquence du BED était moindre après la chirurgie. Néanmoins les auteurs rapportent une fréquence de BE (binge eating) relativement élevée (30 %) et un BE associé à des résultats pondéraux moins bons [942].

Mitchell et al ont montré que le pourcentage de patients présentant un BED, 13 à 15 ans après bypass gastrique, diminuait [966].

L'étude de Powers et al est intéressante car elle analyse l'évolution des BED au cours d'un suivi à plus long terme (moyenne de 5,5 ans) dans une cohorte relativement importante de 160 patients [960]. Les compulsions de type BE étaient présentes chez 52 % des patients et 16 % présentaient les critères de BED. Après la chirurgie 23 % des patients présentaient des compulsions alimentaires et aucun ne répondaient aux critères du BED.

Toutefois la résurgence ou la persistance d'un trouble du comportement alimentaire en post-opératoire est possible et ces patients constitueraient un sous-groupe chez qui les bénéfices de la chirurgie seraient moins importants. En effet, la totalité des études réalisées sur le sujet montre que le BED post-opératoire est associé à une issue moins favorable de la chirurgie au niveau pondéral.

Même s'il apparaît que les bénéfices sont significativement amoindris chez ce sous-groupe de patients, le bénéfice reste toujours en faveur de la chirurgie (perte de poids et réduction des comorbidités métaboliques)

Certaines interrogations persistent : pourquoi certains patients voient-ils leur TCA persister ou réapparaître en post-opératoire? Existe-t-il des facteurs prédictifs qui permettent de dépister les patients chez qui les TCA persisteront?

TCA autres que le BED

D'autres troubles du comportement alimentaire ont fait l'objet d'études, quoique moins nombreuses et n'ont pas montré d'association significative avec une moindre perte de poids.

Fachhiano et al. [967] dans une étude publiée en 2013 sur une cohorte de 61 patients suivis de façon prospective sur une durée de 12 mois après une dérivation bilio-pancréatique ont montré que les troubles du comportement alimentaire pré opératoire - non pris en charge - de type consommation d'aliments sucrés, grignotages, ou hyperphagie n'étaient pas associés à une plus faible perte de poids en post-opératoire.

Sugerman et al. [968] dans une étude prospective randomisée menée sur 40 patients ne retrouvaient pas de différence significative en terme de perte de poids chez les consommateurs d'aliments sucrés versus les non consommateurs à un an après pose d'un bypass, mais notaient cependant une différence faiblement significative en faveur des non consommateurs de sucres chez les patients ayant subi une sleeve gastrectomie. La consommation d'aliments sucrés est définie par la consommation d'au moins 300 kcal par jour en boissons sucrées ou aliments sucrés.

Hudson et al. [969] ont mené une étude sur 200 patients ayant subi une chirurgie bariatrique : aucune différence significative en terme de perte de poids n'était retrouvée entre les patients «consommateurs de sucre» et les autres à 1 an.

Ainsi, selon les différents auteurs ayant publiés sur le sujet, la consommation de sucre pré-opératoire ne doit pas constituer un motif d'exclusion, ni de retard à la prise en charge chirurgicale.

Conclusion TCA

La présence d'un trouble du comportement alimentaire en pré-opératoire ne semble pas freiner la perte de poids après chirurgie bariatrique ni l'amélioration des comorbidités métaboliques qui existent même en cas de perte de poids légèrement moins importante signalée dans quelques études. De ce fait les TCA ne représentent pas une contre-indication à la chirurgie bariatrique qui reste globalement bénéfique au patient.

Si la présence de TCA en préopératoire ne présume pas de la perte de poids post-opératoire, la résurgence ou la persistance d'un TCA et en particulier du BED en post-opératoire est par contre un facteur négatif et ces patients constitueraient un sous-groupe dans lequel les bénéfices de la chirurgie seraient moins favorables.

Selon les auteurs ayant publié sur le sujet, les TCA pré-opératoires ne devraient pas constituer un critère d'exclusion pour la décision opératoire, mais par contre ils rendent indispensable que la chirurgie soit relayée par une prise en charge pluridisciplinaire durable, permettant une détection et une prise en charge précoce en post-opératoire des TCA.

Conclusion générale: Psychopathologie et perte de poids après chirurgie bariatrique

L'impact des psychopathologies sur l'issue pondérale de la chirurgie bariatrique est si peu évident que nous pouvons conclure avec Ashton et al. [970] qui, au terme d'une revue systématique de la littérature, estiment: «Il n'y a pas de preuve indiquant qu'un dépistage psychologique pré-opératoire puisse prédire l'issue pondérale de la chirurgie bariatrique et, donc, il n'y a pas de justification à utiliser ce type de tests comme critère discriminatoire parmi les candidats à la chirurgie bariatrique».

Plus que la psychopathologie, ce sont peut-être plus certaines «attitudes» ou certains «traits de personnalité» qui sont très souvent observés chez les patients obèses, qui pourraient jouer un rôle sur l'issue de l'intervention. Ainsi par exemple une étude a montré que l'assiduité du patient aux rendez-vous postopératoires possède un pouvoir prédictif de la réussite de l'opération bariatrique plus puissant que les troubles psychopathologiques en eux-mêmes [971].

12.2.3.2 Risque accru de décompensation des troubles de l'humeur

Plusieurs raisons sont susceptibles de venir majorer les symptômes thymiques des patients atteints d'un trouble de l'humeur au décours d'une chirurgie bariatrique, telles que la douleur de l'intervention, les vomissements post-opératoire rendant difficile la prise des médicaments ou encore la possible malabsorption médicamenteuse [683]. De plus à plus long terme, la chirurgie est responsable d'une

perte pondérale majeure pouvant générer des disgrâces physiques (tablier abdominal, excès de peau au niveau des bras ...) pouvant être une source potentielle de souffrance psychique [684].

Par ailleurs les patients bipolaires, comme tous les patients subissant une chirurgie bariatrique sont à risque de complications médicales, facteur de stress qui pourrait venir exacerber les symptômes thymiques [720,721]. Toutefois, comme nous l'avons évoqué en détails précédemment, la chirurgie bariatrique ne semble pas être associée à une majoration du risque de décompensation chez les patients atteints de trouble de l'humeur.

12.2.3.3 Risque accru de suicide après chirurgie bariatrique

12.2.3.3.1 Introduction

Les enquêtes menées auprès des psychiatres et psychologues montrent qu'une grande majorité estime que des antécédents d'idées suicidaires ou de tentative(s) de suicide sont une contre-indication à la chirurgie [972]. Cette dernière, jugée trop agressive pour traiter l'obésité chez ces patients vulnérables, risque d'augmenter le risque de passage à l'acte, aussi bien, d'ailleurs, en cas de réussite que d'échec de l'intervention [973].

En effet, en cas de réussite, le patient pourrait être débordé par les changements drastique et rapide auxquels il doit faire face si la perte de poids est importante (modification du comportement alimentaire, persistance d'une mauvaise image corporelle ou encore chamboulement dans la vie sociale) [974]. Et, en cas d'échec, la déception d'une perte de poids insuffisante, d'une reprise de poids ou encore de la réapparition des comorbidités (diabète, apnée du sommeil...) pourraient déclencher le passage à l'acte [975].

Le principe de précaution est donc de mise, et il est sans doute relayé par les nombreuses études qui évoquent une augmentation du risque de mort par suicide après chirurgie bariatrique.

12.2.3.3.2 Revue de la littérature

Une méta-analyse récente [973] rassemblant les principales études (28 au total), estime le taux de suicide à 4,1/10 000 chez les obèses opérés, soit 4 fois plus élevé que dans la population générale selon les données de l'OMS (1/10 000). Il existe une forte corrélation entre décès par suicide et antécédents psychiatriques en pré-opératoire, notamment les antécédents de troubles dépressifs, d'idées suicidaires et de tentatives de suicides [972]. Ces chiffres inquiétants ne mettent pas en cause la chirurgie en elle-même. Ils confirment simplement le fait que les obèses candidats à la chirurgie bariatrique ont plus de troubles psychiatriques (environ les 2/3 des patients évalués) (7) que la population générale. Par conséquent, leur comparaison avec la population générale est biaisée, comme le reconnaissent d'ailleurs les auteurs eux-mêmes.

L'étude de Tindle et al. [973], sur laquelle s'est basée cette méta-analyse, est l'étude de référence sur cette question. Elle est la seule à posséder comme critère principal l'évaluation du risque de suicide après chirurgie bariatrique et représente plus de la moitié des cas étudiés dans la méta-analyse. Elle rapporte 31 décès par suicide sur une période de 10 ans (entre 1996 et 2006) parmi les obèses opérés dans l'état de Pennsylvanie (USA) soit un taux de 6,6/10 000 dont 13,7/10 000 chez les hommes et 5,2/10000 chez les femmes, 70 % des suicides se produisant dans les 3 ans qui suivent l'intervention. Ces chiffres sont supérieurs à ceux de la population US (2,4/10000 chez les hommes et 0,7/10000 chez les femmes). En l'absence d'un groupe contrôle de patients candidats à la chirurgie bariatrique, cet excès de suicidalité ne peut être imputé au geste chirurgical et invitent à une meilleure évaluation des facteurs de risque associés au suicide après chirurgie bariatrique.

En écho à Tindler et al, Mirabelli et al [977] dans une autre étude observationnelle incluant des données sur la mortalité par suicide chez des patients obèses italiens estiment également que le risque de suicide n'est pas associé à la chirurgie mais à l'obésité sévère elle-même.

Toutefois pour mieux dégager le rôle de la CB il est important de conduire des études avec un groupe contrôle adéquat. Seules deux études remplissent cette condition :

L'étude d'Adams et al. [978] est une étude rétrospective qui comparé la mortalité à long terme entre 8000 patients opérés et 8000 patients contrôles, appariés en fonction de l'âge (moyenne 39 ans), du sexe (84% de femmes) et de l'IMC (46 Kg/m² en moyenne). Après un suivi moyen de 7,1 ans la mortalité par suicide chez les opérés est plus élevée que chez les contrôles (2,6/10000 et 0,9/10000 respectivement) mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,22$).

L'étude suédoise de Marsk et al. a voulu évaluer l'effet de la chirurgie bariatrique sur la mortalité entre un groupe de 1216 patients opérés et un groupe de 5327 obèses non-opérés (contrôle). Sur une période de suivi moyenne de 7,3 années le décès par suicide était moins élevé chez les opérés que chez les contrôles (9% et 13% des décès respectivement), mais cette différence n'est pas non plus significative.

Si ces données semblent rassurantes concernant la chirurgie, les limites de ces études invitent cependant à la prudence. Tout d'abord il n'y a pas de données comparant la prise en charge psychiatrique entre les patients opérés et les contrôles. Ensuite, le nombre de mort par suicide est très faible dans l'absolu, et de ce fait limite la possibilité de détecter une différence statistiquement significative [979]. De plus, au-delà du suicide, c'est plus globalement la survenue d'une mort violente qui est également préoccupante. L'étude d'Adams et al. a montré que le risque de décès global incluant entre autre les accidents, les suicides et les empoisonnements (hors suicide), est augmentée de 58 % parmi les obèses opérés ($p=0,04$). Ces décès

violents sont mis sur le compte de la prévalence importante des troubles psychiatriques présents chez les obèses en général et plus particulièrement chez ceux qui sont candidats à la chirurgie bariatrique [972, 978].

Néanmoins, les auteurs estiment qu'il existe une diminution importante de la mortalité toutes causes confondues à long terme après chirurgie bariatrique (baisse de 30 à 40%) y compris chez les patients susceptibles de présenter des troubles psychiatriques. En effet, après un suivi de 7,1 années en moyenne la chirurgie permet de sauver 171 vies sur 10000 opérés, et, même si l'on considère que les morts violentes, incluant le suicide, fauchent 35 vies supplémentaires pour 10 000 opérés, le bénéfice net sur la mortalité reste de 136 vies sauvées.

Des études d'intervention (avec un groupe contrôle incluant des obèses évalués et approuvés pour une chirurgie) sont nécessaires pour mesurer clairement le risque et ses causes. En attendant si le niveau de preuve est insuffisant il reste néanmoins rassurant sur l'acte chirurgical. D'ailleurs tous les auteurs (sans exception) des études mentionnées (liste exhaustive de la littérature) suggèrent de ne pas contre-indiquer la chirurgie aux patients à risque mais de bien appliquer les recommandations en cours, à savoir un suivi régulier à long-terme en post-opératoire.

Conclusion : les données actuelles montrent que le risque accru de décès par suicide observé après chirurgie bariatrique n'est pas lié à la chirurgie mais à la prévalence importante de troubles psychiatrique parmi les candidats en pré-opératoire. S'il n'existe pas de consensus international sur l'attitude à avoir en pré-opératoire chez les patients obèses à risque de suicide, l'avis des auteurs ayant publié sur le sujet reste unanime : Ils suggèrent l'application des recommandations en cours chez les patients opérés, à savoir la mise en œuvre d'un bon suivi post-opératoire, plutôt que la contre-indication opératoire.

12.4.3.4 Risque accru d'addiction à l'alcool après chirurgie bariatrique

12.2.3.4.1 Modification du métabolisme de l'alcool après chirurgie bariatrique

Il existe aujourd'hui des preuves qui montrent que les procédures de chirurgie bariatrique et en particulier le bypass gastrique pourrait altérer la pharmacocinétique de l'alcool : toutefois les effets ne sont pas les mêmes pour le bypass gastrique que pour la sleeve gastrectomie ou l'anneau gastrique [980]. En ce qui concerne la sleeve gastrectomie et l'anneau gastrique, il n'existe pas d'effet très significatif sur la tolérance à l'alcool [982]. En revanche, pour le by-pass, pour une même consommation d'alcool, l'éthylémie monte plus haut qu'avant l'intervention chirurgicale [981].

12.2.3.4.2 Synthèse des différentes études

Une étude a comparé des patients avec bypass et des patients sans bypass mais avec un poids similaire. Après absorption de deux verres d'alcool, les patients non opérés restaient en dessous de 0,5 g/l alors que les patients opérés étaient en moyenne aux alentours de 0,8 g/l. Leur éthylémie monte donc plus haut et apparaît aussi plus précocement (au bout de 15 minutes). Chez les patients non opérés, l'éthylémie monte plus lentement [981].

Une autre étude a comparé des patients avant et après leur opération. Avant l'opération, avec un seul verre de vin, ils restaient en dessous du seuil de 0,5 g/l alors que, à trois mois et à six mois après l'opération, ils dépassaient ce seuil. L'effet continuait à s'amplifier à six mois car les patients poursuivaient leur amaigrissement et la perte de poids renforçait ce phénomène. Leur éthylémie atteignait ainsi 1 g/l après 15 minutes.

Les mêmes études ont été menées chez des patients avec anneau gastrique ou sleeve gastrectomie [982] et n'ont pas retrouvé cet effet (car il reste suffisamment de muqueuse gastrique pour que le métabolisme de l'alcool se déroule normalement).

Quelques études de faible puissance ou utilisant des méthodologies peu rigoureuses ont suggéré que la chirurgie bariatrique pouvait augmenter le risque d'abus et de dépendance à l'alcool (AUD pour alcool use disorder),

Seules 4 études avec des méthodologies rigoureuses ont évalué spécifiquement les risques d'AUD avant et après chirurgie bariatrique.

Mitchell et al. [984] ont essayé de contacter 100 malades ayant eu un bypass gastrique auparavant. Sur les 8 décès constatés 1 pouvait être attribué aux complications de l'alcoolisme. Sur les 78 patients qui se sont prêtés à l'interview, 10 (12,8%) ont fait état d'un AUD en préopératoire et 6 (7,7%) en post opératoire.

Ertelt et al. [983] ont posté un questionnaire à 250 patients [6-10] qui avaient bénéficié d'un bypass gastrique. Sur les 70 qui ont répondu, le nombre de personnes qui avait un AUD en préopératoire était équivalent en post opératoire ($p=0,1$, NS). 71,4 % des patients présentant un AUD post-opératoire étaient atteints de ce trouble avant l'intervention.

Suzuki et al. [985] ont recruté 51 patients ayant eu un bypass gastrique au moins 2 ans auparavant. L'AUD préopératoire était évalué par un examen psychiatrique clinique tandis que l'AUD post opératoire par une simple interview. Aucun participant ne présentait les critères de AUD en pré-opératoire. Après l'opération 6 patients sur les 28 (21,4%) ayant bénéficié d'un bypass gastrique avait un AUD ; aucun des 23 patients ayant eu un anneau n'avait un AUD.

King et al. [986] ont mené une étude longitudinale sur une large cohorte (2458 participants) d'adultes obèses morbides ayant subi une chirurgie bariatrique provenant de 10 centres américains. La prévalence d'abus d'alcool et de dépendance est déterminée par le questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test). Par rapport à la situation pré-opératoire la prévalence était similaire à 1 an après l'intervention (environ 7,6%) mais augmentait significativement de 2% à 2 ans (9,6%). Cette majoration était principalement due à la nature de la chirurgie bariatrique (le bypass gastrique double le risque par rapport à la sleeve gastrectomie), ainsi qu'à d'autres variables pré-opératoires telles que la présence d'AUD dans les antécédents, le sexe masculin, le jeune âge, l'usage de drogues illicites, le tabagisme, le manque de soutien de l'entourage.

Les risques d'AUD au-delà de deux ans après chirurgie n'ont pour l'heure pas été explorés de façon spécifique, les données disponibles proviennent de l'étude SOS. En effet dans l'étude de Svensson et al. dont les résultats sont issues de La Swedish Obese Subjects (SOS) Study, les auteurs observent, dans une population contrôle qui n'a jamais été opérée et bénéficiant d'un suivi diététique classique, environ 2 % de personnes qui deviennent dépendantes à l'alcool sur les 14 ans de suivi. Chez les patients opérés d'un bypass, ce chiffre passe à 6 %, le risque de dépendance est donc triplé. Par contre, sur cette longue période de suivi, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque d'AUD après anneau gastrique comparé à la population contrôle. L'un des principaux mécanismes suggéré par les auteurs pour expliquer ce sur-risque après bypass est la présence de pics d'éthylémie plus élevés.

Conclusion sur chirurgie bariatrique et abus et dépendance à l'alcool:

Les différentes limitations de la plupart des études concernant l'abus et la dépendance à l'alcool ne permettent pas de conclure formellement quant à l'impact de la chirurgie bariatrique sur ce trouble. Toutefois une tendance se dégage des différentes études sur cette question : les techniques de chirurgie bariatrique malabsorptive (bypass) exposent à un risque significatif du trouble abus et dépendance à l'alcool en post opératoire. Cela ne semble pas le cas pour les techniques restrictive (sleeve et anneau). Ceci est un élément supplémentaire pour privilégier les techniques restrictives de type sleeve gastrectomie chez les patients à risque du trouble abus et dépendance à l'alcool et de bien suivre les patients en post-opératoire en essayant de prévoir et prévenir les éventuelles complications.

L'impact de la chirurgie bariatrique sur les autres comportements d'addiction au tabac, cannabis, benzodiazépines, opiacés n'a encore été que peu étudié et ne permet pas de conclure [987].

12.2.3.5 Modification de la pharmacocinétique des médicaments psychotropes

La chirurgie bariatrique, à travers les modifications anatomiques mais aussi biologiques qu'elle engendre peut être à l'origine de modifications des paramètres

pharmacocinétiques des médicaments, pouvant altérer leur efficacité et leur tolérance. La pharmacocinétique peut être conceptualisée en trois processus majeurs : l'absorption, la distribution et l'élimination.

Il semble que l'effet de la chirurgie bariatrique sur la pharmacocinétique des médicaments dépende du type d'intervention, de la modification pondérale, de la constitution de l'organisme ainsi que de la molécule étudiée [988].

12.2.3.5.1 Absorption

i. Chirurgie de type restrictive (anneau gastrique ou sleeve gastrectomie)

La dissolution des médicaments dans l'estomac, première étape de leur absorption, permet leur transformation en forme soluble en milieu digestif. La diminution de la poche gastrique, induite par toutes les procédures chirurgicales de l'obésité, réduit le mixage gastrique permettant cette dissolution et représente un frein à l'absorption. D'autre part la solubilité des médicaments est aussi fonction du pH gastrique. La diminution de la poche gastrique se traduit par la production de moins d'acide et d'un pH plus élevé. La solubilité des médicaments après chirurgie pourrait donc être affectée de façon spécifique (diminuée ou augmentée en fonction de la molécule) par l'augmentation du pH dans la poche gastrique restante [989,990].

ii. Chirurgie de type malabsorptive (bypass gastrique ou dérivation bilio pancréatique)

Ces techniques qui court circuitent une bonne partie de l'intestin grêle, limitent l'exposition aux muqueuses et le temps de transit intestinal diminuant ainsi l'absorption, en particulier pour les médicaments à libération prolongée ou les préparations enrobées. Le mixage des drogues hautement liposolubles avec les sels biliaires est réduit diminuant ainsi leur absorption [991, 992].

Par ailleurs après bypass gastrique, la vitesse de vidange de la petite poche gastrique directement dans l'intestin grêle est mal connue : elle serait ainsi plus lente pour les solides, et plus rapide pour les liquides après bypass [993]. Ces observations pourraient avoir une influence sur l'absorption des médicaments, mais le mécanisme reste imprécis.

12.2.3.5.2 Distribution

La distribution est la seconde étape de la pharmacocinétique médicamenteuse. Elle correspond au déplacement du médicament dans tout l'organisme et en particulier vers les tissus cibles.

Les deux principaux facteurs de modification du volume de distribution après chirurgie bariatrique sont la concentration en protéines plasmatique (et en particulier l'albumine et l'alpha 1 glycoprotéine) et d'autre part la variation du poids et de la composition corporelle.

De nombreuses molécules (dont les psychotropes) ont la capacité de se fixer aux protéines plasmatiques, cette liaison étant réversible. La fraction liée aux protéines plasmatiques constitue une forme inactive, en raison de sa taille trop importante pour atteindre ses récepteurs. La forme libre constitue donc la seule forme active.

Or les études ont montré que les concentrations d'alpha 1 glycoprotéine et, dans une moindre mesure, d'albumine pouvaient être diminuées après chirurgie bariatrique et en particulier bypass gastrique.

Les modifications des concentrations protéiques plasmatiques pourraient ainsi influencer les propriétés pharmacocinétiques des médicaments.

Les pertes de poids drastiques et souvent rapides qui accompagnent les chirurgies bariatrique et les modifications de la composition corporelle qui en résultent pourraient aussi avoir un impact sur le volume de distribution des médicaments.

En plus de l'absorption, la distribution des médicaments peut être altérée après la chirurgie bariatrique car la perte de poids va influencer la masse sanguine, le débit cardiaque, la masse musculaire et lipidique. Ceci peut nécessiter un ajustement des doses.

12.2.3.5.3 Elimination

L'excrétion des médicaments est principalement assurée par le foie et les reins.

La NASH (stéato-hépatite métabolique non-alcoolique) est présente chez une majorité de patients avant la chirurgie bariatrique et 25% de ces patients ont des lésions inflammatoires ou fibreuses qui peuvent altérer l'élimination des médicaments. Or la chirurgie bariatrique s'accompagne typiquement d'une amélioration de ces lésions avec le temps, bien que la phase précoce de perte de poids intense suivant la chirurgie soit généralement accompagnée d'une majoration de l'inflammation hépatique. Ces modifications pourraient ainsi aussi avoir un impact sur l'élimination médicamenteuse.

12.2.3.5.4 Pharmacocinétique des psychotropes

La question de la pharmacocinétique des traitements psychotropes n'a jusqu'à présent pas reçu beaucoup d'attention. En effet malgré le grand nombre d'intervention de chirurgie bariatrique réalisé, il n'existe aucune recommandation consensuelle concernant les adaptations posologiques des psychotropes au décours de la chirurgie.

Padwal et al. [988] ont récemment publié une revue de 26 études contrôlées non randomisées et de rapports de cas sur l'absorption médicamenteuse après chirurgie. L'haloperidol était le seul psychotrope étudié dans cette revue qui montrait une réduction de son absorption, soulignant aussi le manque de données disponibles pour guider la pratique clinique dans la population des patients sous psychotropes.

Seaman et al. [994] ont examiné in vivo la dissolution de 22 psychotropes dans des conditions reproduisant la lumière gastro intestinale avant et après bypass gastrique. Ils ont montré que 10 des 22 psychotropes étudiés (dont l'amitryptiline, la venlafaxine, et des ISRS comme la paroxétine, le citalopram et la sertraline) avaient une dispersion, dans la lumière intestinale après bypass comparés à la lumière gastro intestinale normale, significativement moins bonne. A contrario deux psychotropes (bupropion et lithium) avaient une dispersion meilleure. Comme l'absorption est limitée par la vitesse de dissolution, il est probable qu'un impact sur l'absorption soit associé, même si d'autres facteurs sont importants à considérer pour savoir si l'absorption sera altérée après bypass gastrique.

Hamad et al. [995], dans une étude longitudinale récente menée sur une durée de 12 mois sur 12 patients traités par ISRS ou IRSNA, ont suggéré que les ISRS et IRSNA étudiés (citalopram, escitalopram, sertraline, venlafaxine, duloxétine) avaient une biodisponibilité (la biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint) plus faible à un mois de l'intervention, mais revenaient à leur valeur de référence voire avaient une meilleure biodisponibilité à 6 mois de l'intervention, résultats qui étaient conservés à un an.

Roerig et al. [996], dans une étude de pharmaco-cinétique cas-contrôle, ont très récemment montré une réduction significative de la concentration plasmatique maximale de sertraline chez des 5 sujets 9 mois après une chirurgie bariatrique comparés à 5 patients contrôles non chirurgicaux après administration de 100 mg de Sertraline, suggérant ainsi une possible altération de la quantité de traitement absorbé, de la durée d'absorption ou des deux à la fois après la chirurgie bariatrique.

En conclusion : Il est vraisemblable que la chirurgie de l'obésité, principalement malabsorptive, modifie la pharmacocinétique de certains médicaments psychotropes. Une surveillance post-opératoire des patients s'avère donc indispensable, afin d'anticiper une baisse de l'efficacité du traitement nécessitant parfois une fenêtre thérapeutique étroite, ou au contraire un surdosage d'un médicament source de toxicité potentielle. En pratique, un suivi plus rapproché dans les mois suivant la chirurgie bariatrique s'impose afin de réévaluer et d'adapter au mieux la galénique (utiliser si possible les formes liquides, écraser les comprimés et éviter si possible les formes à libération prolongée) et la posologie des médicaments, en s'appuyant principalement sur la clinique. Dans tous les cas, le risque de malabsorption ne doit en aucun cas constituer une contre-indication à la chirurgie.

12.3 CHIRURGIE BARIATRIQUE ET TROUBLE BIPOLAIRE EN PARTICULIER

La prévalence du trouble bipolaire chez les patients candidats à une chirurgie bariatrique varie selon les études entre 1,4% et 6% de l'ensemble des patients [936, 937, 938]. Cette variabilité s'explique par l'utilisation de critères différents et plus ou moins stricts de définition de la maladie bipolaire. Certains pensent toutefois que ces

prévalences sont inférieures aux chiffres réels car une étude française récente de Da Silva et al. [977] a montré que les troubles de l'humeur, et en particulier le trouble bipolaire, était largement sous-diagnostiqués chez les patients candidats à la chirurgie. En effet, sur 92 candidats à la chirurgie inclus dans l'étude seuls 2% avaient un diagnostic de trouble bipolaire tandis qu'après une évaluation standardisée cette prévalence s'élevait à 33% [729].

Les patients bipolaires candidats à la chirurgie bariatrique (comme les autres patients bipolaires) présentent des comorbidités psychiatriques plus importantes que les patients obèses non bipolaires candidats à la chirurgie.

Ainsi dans une étude récente de Grothe et al. [998] réalisée sur une cohorte de 935 patients obèses candidats à la chirurgie et incluant 6 % de patients atteints d'un trouble bipolaire, l'évaluation psychiatrique standardisée pré-opératoire a mis en évidence une psychopathologie plus complexe chez les patients atteints d'un trouble bipolaire que chez les patients candidats indemne de ce trouble, avec, en particulier, plus de trouble anxieux généralisé, plus d'antécédent de psychotraumatisme de l'enfance et une moins bonne capacité à faire face aux états émotionnels négatifs comparé aux patients indemne de ce trouble, et ce, corrélé à la sévérité de leur maladie psychiatrique.

Par ailleurs les patients bipolaires obèses candidats à la chirurgie présentaient aussi une prévalence de mésusage, de consommation et de dépendance à l'alcool majoré. La prévalence des TCA était comparable dans le groupe de patients obèses bipolaires à celui indemne de ce trouble.

Bien que les critères d'exclusion chez les bipolaires soient similaires à ceux des maladies psychiatriques en général, les taux d'exclusion apparaissent particulièrement élevés chez ces patients. En effet deux études [999, 943] menées dans des centres de chirurgie bariatrique aux Etats-Unis ont montré que pour 2,5% à 5,2% des équipes multidisciplinaires, le trouble bipolaire constituait une contre-indication définitive à la chirurgie et que pour 81,5%, le trouble bipolaire stabilisé représentait une possible contre-indication [999].

Enfin dans une troisième étude américaine de Walfish et al. [972], pour plus de 50% des psychologues évaluant les patients candidats à une chirurgie bariatrique, un «trouble psychopathologique sévère, en particulier la psychose ou le trouble bipolaire» constituait une raison de différer ou de récuser la chirurgie.

La question de la stabilité clinique du trouble bipolaire avant chirurgie bariatrique reste une question ouverte. Une seule étude l'a défini de façon arbitraire comme l'absence d'hospitalisation en psychiatrie durant l'année précédant la chirurgie.

Toutefois comme l'ont rappelé Shelby et al. dans leur étude [1000], il n'existe à l'heure actuelle aucune étude évaluant une possible corrélation entre certains

aspects de stabilité (tel que le temps écoulé depuis la dernière hospitalisation) et le risque de décompensation post-chirurgicale.

En effet, pour certains auteurs [998, 999], les patients atteints de trouble bipolaire même stabilisés pourraient souffrir du devenir le plus sous-optimal après une chirurgie bariatrique. Durant les épisodes maniaques ou hypomaniaques, les patients bipolaires pourraient présenter une impulsivité, des prises de décision concernant leur santé inadaptées ainsi qu'une élévation de l'humeur qui pourrait affecter leur capacité à respecter les recommandations de la chirurgie bariatrique. D'autres auteurs considèrent que ces patients seraient particulièrement incapables de perdre du poids de façon optimale en raison de leur possible moins bonne compliance aux soins ou des effets secondaires de leur traitement psychotropes.

Enfin il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée publiée sur le profil du patient bipolaire qui pourrait être opéré et sur les facteurs qui pourraient affecter les décisions de traitement de l'obésité chez les patients bipolaires.

Conclusion du chapitre : Les patients obèses présentant des troubles psychiatriques et plus particulièrement un trouble bipolaire se voient souvent refuser la chirurgie bariatrique, seul traitement réellement efficace de leur obésité sur la base d'un principe de précaution qui ne semble pas être relayé par les différentes publications récentes. Cependant, et malgré le manque de recommandations claires sur l'attitude à adopter chez les patients bipolaires obèses candidats à la chirurgie bariatrique, les auteurs ayant publié sur le sujet sont assez unanimes sur les bénéfices apportés par un tel traitement. Toutefois la chirurgie ne doit pas être acte isolé, mais doit s'intégrer dans le cadre d'un suivi pluridisciplinaire incluant un suivi post-opératoire à long terme sur les plans médical, diététique et psychologique.

SIXIEME PARTIE : PRESENTATION CLINIQUE

Afin de soutenir notre hypothèse qu'une intervention de type sleeve gastrectomie serait susceptible d'améliorer le pronostic évolutif du patient bipolaire présentant une obésité, tant sur le plan clinique que fonctionnel, nous avons choisi, dans un premier temps de décrire l'évolution à au moins 1 an d'un groupe de patients bipolaires obèses bénéficiant de cette chirurgie.

Cette étude purement descriptive est un préalable à une étude de plus grande ampleur que nous souhaiterions réaliser afin de tester notre hypothèse

Cette description détaillée de cas a été réalisée afin de nous permettre d'élaborer, dans une seconde partie, un protocole d'étude, préambule à la réalisation de notre objectif.

PREMIERE PARTIE : ETUDE DESCRIPTIVE

Matériel et méthodes

Nous avons pu recruter, sur dossier médical et de façon exhaustive, tous les patients souffrant d'un trouble bipolaire avec IMC supérieur à 35kg/m² associé à au moins une comorbidité ou supérieur à 40 kg/m² sans comorbidité.

10 patients souffrant d'un trouble bipolaire ont consulté soit un nutritionniste endocrinologue, soit un chirurgien digestif (dans l'objectif d'une chirurgie bariatrique) entre janvier 2013 et janvier 2014 à l'hôpital Antoine Béclère de Clamart, centre de référence dans la prise en charge chirurgicale de l'obésité

Critères d'inclusion : patients présentant un trouble bipolaire selon les critères du DSM-IV-TR et répondant aux critères de poids précédemment cités.

Il n'existait aucun critère d'exclusion.

9 patients avec un antécédent de trouble bipolaire répondant aux critères d'inclusion ont consulté pour la prise en charge de leur obésité. Sur les 9 patients, 8 ont consulté directement en première intention un chirurgien dans l'objectif d'une chirurgie, et une patiente a bénéficié d'un suivi nutritionnel classique par RHD par un endocrinologue/nutritionniste de l'hôpital Béclère. Après une année de prise en charge et devant le manque d'efficacité relative de cette prise en charge, le nutritionniste l'a finalement adressé pour une prise en charge bariatrique. Cependant cette patiente a été perdue de vue avant l'intervention.

Sur les 8 patients ayant consulté directement pour une chirurgie bariatrique, six ont bénéficié d'une telle chirurgie, exclusivement de type sleeve gastrectomie.

Deux patients n'ont pas reçu l'aval après l'évaluation psychologique devant l'absence de stabilité clinique et ont été encouragés à poursuivre leur prise en charge habituelle. Ils ont ensuite été perdus de vue.

Les interventions chirurgicales de ces 6 patients ont eu lieu entre le 24/09/2013 et le 21/06/2014.

Les patients recrutés n'ont donc pas été sélectionnés en fonction des résultats de la chirurgie.

6 patients ont pu être convoqués afin de bénéficier d'une évaluation de l'évolution de leur trouble psychique après l'intervention chirurgicale.

Les patients avaient bénéficié d'une évaluation psychiatrique pré-opératoire lors de laquelle le psychiatre référent leur avait fait passer des échelles d'évaluation clinique ainsi que de leur qualité de vie.

Nous avons décidé, lors de notre évaluation, d'utiliser les mêmes instruments afin de pouvoir réaliser des comparaisons entre les scores avant et après l'intervention chirurgicale.

Notre évaluation a eu lieu en moyenne 13 mois après le geste chirurgical.

Nous avons décidé de décrire individuellement l'évolution de chaque patient au décours de la chirurgie, tant d'un point de vue somatique que psychiatrique et d'examiner si cette évolution correspond à celles décrites dans la littérature existante.

3 échelles ont été proposées aux patients avant la chirurgie (lors de l'évaluation psychiatrique par le psychiatre de l'équipe pluridisciplinaire), une échelle de qualité de vie standardisée (la SF -36), une échelle de dépression et une échelle d'évaluation des symptômes maniaques.

Détaillons succinctement les 3 échelles utilisées :

- **Echelle SF 36 [734]**

Le « Medical Outcome Study Short Form 36 » (MOS SF-36) ou « Short Form 36 » (SF-36), est un questionnaire générique, robuste, fiable, acceptable pour la mesure à long terme de la qualité de vie, et validé en langue française. Il s'agit initialement d'un questionnaire anglo-saxon de 149 items issu d'une étude d'observation la « Medical Outcome Study » (MOS) qui a débuté en 1986 et s'est déroulée sur 4 années consécutives. Le questionnaire initial a ensuite été réduit en une version simplifiée « Short Form » (SF) composée de 36 items.

Ce questionnaire n'est spécifique ni du trouble bipolaire, ni de l'obésité, il s'agit d'une échelle généraliste de qualité de vie, qui permet d'évaluer le point de vue des patients sur leur propre état de santé. Il est le plus utilisé en France, toutes spécialités confondues. Cet auto-questionnaire comporte 36 questions à choix multiples évaluant huit dimensions : l'activité physique (PF), les limitations dues à l'état physique (RP), les douleurs physiques (BP), la santé perçue (GH), la vitalité (VT), la vie et la relation avec les autres (SF), les limitations dues à l'état psychique (RE), la santé psychique (MH) et l'évolution de la santé perçue (HT). Des algorithmes permettent de calculer les scores de chacune des dimensions du SF-36.

A chaque dimension est associé un score compris entre 0 (qualité nulle) et 100 (qualité maximale), de même que pour les scores résumés physiques (PCS) et psychiques (MCS). Le mode de calcul est basé sur une addition de points donnés selon les réponses aux questions concernées.

- **Questionnaire abrégé de Beck (BDI : Beck Depression Inventory) [723]**

Mode de passation : il s'agit d'une échelle d'autoévaluation. Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer, dans une série, plusieurs numéros si plusieurs propositions conviennent. Cotation : chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme : de 0 à 3.

La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

Résultats :

Le score varie de 0 à 39. Un score de 0 à 3 correspond à l'absence de dépression, de 4 à 7 à une dépression d'intensité légère, de 8 à 15 à une dépression d'intensité moyenne à modérée et 16 et plus à une dépression sévère.

- **Echelle de manie de Young (YMRS : Young Mania Rating Scale) [722]**

Il s'agit d'une échelle d'intensité symptomatique des états maniaques avec une note totale allant de 0 à 60. Bien qu'il ne s'agisse pas d'une échelle à visée diagnostique elle peut servir au dépistage des rechutes et des récives. Il existe des notes repères moyennes pour des intensités variables de syndromes maniaques : 13 pour une intensité minimale, 20 pour une intensité légère, 26 pour une intensité moyenne et 38 et au delà pour une intensité sévère.

Enfin, précisons que l'évaluation psychiatrique initiale est basée sur un entretien clinique classique associé à un entretien semi structuré à l'aide du Rhode Island

Bariatric Surgery Interview. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire en langue anglaise qui n'a pas été traduit en français et qui n'est en conséquence pas validé pour l'évaluation des patients.

Ce questionnaire, divisé en 14 items, permet une évaluation assez exhaustive du patient et permet de répondre aux critères d'évaluation recommandés par la HAS, à savoir :

- l'identification des contre-indications psychiatriques à la chirurgie (troubles mentaux sévères, comportements d'addiction, etc.) ;
- l'évaluation de la motivation du patient, sa capacité à mettre en œuvre les changements comportementaux nécessaires et à participer à un programme de suivi postopératoire à long terme ;
- l'évaluation des déterminants et conséquences psychologiques de l'obésité ;
- l'évaluation des connaissances du patient (en matière d'obésité et de chirurgie).
- l'évaluation de sa qualité de vie ;
- la recherche de facteurs de stress psychosociaux, la présence et la qualité du soutien socio-familial

DESCRIPTION DES 6 CAS CLINIQUES

Cas clinique n° 1

Présentation

Madame T., née en 1969, opérée le 05/05/2014 d'une sleeve gastrectomie dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Antoine Béclère, au poids de 129 kg.

Eléments biographiques et mode de vie :

Mme T est fille unique de ses 2 parents mais a 2 demi-frères et 1 demi-sœur du côté paternel. Ses parents ont divorcés quand elle avait 12 ans. Elle est mariée, mère de 2 enfants en bonne santé, âgés de 17 et 14 ans. Au niveau professionnel, Mme T est active et travaille comme infirmière dans un centre pour enfants autistes. Elle possède par ailleurs une vie sociale riche avec de nombreux amis et quelques activités de loisirs.

Antécédent familiaux :

- **Somatiques**

On retrouve un surpoids chez son père mais pas d'antécédent d'obésité à la connaissance de la patiente. Son père a par ailleurs un antécédent d'hypercholestérolémie et a subi un pontage à l'âge de 65 ans.

- **Psychiatriques**

On retrouve par contre des antécédents familiaux psychiatriques lourds en particulier du côté paternel. En effet un de ses neveux est atteint d'une psychose infantile et

institutionnalisé depuis l'enfance, un de ses demi-frères est suivi et traité pour une schizophrénie. Le père de la patiente a été suivi et traité pour un syndrome dépressif (bien que le diagnostic de trouble bipolaire soit plus probable au vu de la description d'épisodes d'hypomanies par la patiente). Il existerait aussi des traits de tempérament hyperthymique chez sa demi-sœur.

ATCD personnels psychiatriques

Mme T. ne décrit aucun symptôme ni prise en charge avant sa première grossesse en 1998, à 29 ans, pendant laquelle elle rapporte une grande labilité émotionnelle. Durant les 3 premiers mois suivant la naissance Mme T présente une hypomanie avec une élation de l'humeur, elle décrit un faible besoin de sommeil malgré la fatigue engendrée par les soins à son l'enfant, une augmentation de l'activité avec l'envie de s'investir dans de nombreuses activités. Cette état est remarqué par son entourage mais interprété positivement.

A trois mois du post-partum la patient fait un virage dépressif de l'humeur et est hospitalisée pour la première fois en service de psychiatrie un mois après ce virage dans un contexte de ralentissement psychomoteur franc, associée à une tristesse de l'humeur, une asthénie importante, une labilité émotionnelle, des difficultés marquées d'endormissement, une perte d'estime du maternage, une anxiété centrée sur le bébé ainsi que des idéations suicidaires mais sans passage à l'acte.

Le diagnostic d'état dépressif majeur du post-partum est posé lors de cette hospitalisation de trois semaines en clinique et la patiente reçoit un traitement antidépresseur qui permet un rapide amendement de la symptomatologie dépressive. Elle est traitée pendant six mois au décours de cette hospitalisation, puis interrompt son suivi dans un contexte de déménagement.

La patiente est hospitalisée une seconde fois trois mois après la naissance de son second enfant en 2001 dans le même contexte (épisode hypomaniaque durant les trois premiers mois du post-partum suivi d'un brutal virage thymique sur un mode dépressif avec idéations suicidaires). Entre ces deux hospitalisations séparées de deux ans, la patiente présentera des symptômes hypomaniaques, non repérés alors et non pris en charge.

La seconde hospitalisation en clinique est l'occasion du diagnostic de trouble bipolaire de type II et l'introduction d'un traitement thymorégulateur de type divalproate de sodium (1g/j) permettant la rémission complète de cet épisode dépressif majeur en trois semaines.

Au décours de cette deuxième hospitalisation, Mme T est suivie en libéral par un psychiatre. Ce suivi, accompagné d'une bonne observance thérapeutique, permet une rémission complète du trouble sous traitement thymorégulateur durant sept ans.

En 2008, Mme T interrompt brutalement son suivi et son traitement, se considérant «guérie» et jugeant son traitement responsable de sa massive prise de poids (prise de 30 kg entre 2001 et 2008). Elle sera de nouveau hospitalisée 6 mois après l'arrêt du traitement dans un contexte de récurrence dépressive avec des symptômes anxieux au premier plan, une asthénie majeure en comparaison de son fonctionnement habituel, une aboulie, une anhédonie. Elle présentait aussi une autodépréciation et un pessimisme à propos de l'avenir. Des perturbations somatiques avec des troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement et des troubles de l'appétit à type d'hyporexie avec perte de 5 kg en 15 jours étaient notées. Le diagnostic de récurrence du trouble bipolaire sous la forme d'épisode dépressif majeur sans caractéristique psychotique est alors posé.

Le traitement par divalproate de sodium est réintroduit et renforcé par l'adjonction de 5 mg d'aripiprazole. Après 20 jours d'hospitalisation, Mme T ressent une forte amélioration, l'anxiété disparaît, le sommeil est restauré. La sortie a lieu après 30 jours d'hospitalisation sans symptômes résiduels.

Depuis cette sortie d'hospitalisation, Mme T. suivie en libéral tous les 21 jours poursuit le traitement par divalproate de sodium 1g/j et aripiprazole 5 mg/j instauré lors de l'hospitalisation.

Par ailleurs, Mme T ne présente pas de trouble de la personnalité, pas d'histoire de psycho traumatisme et n'a pas de consommation d'alcool/tabac en cours ou passé.

On ne retrouve pas dans ses antécédents de trouble anxieux ni d'antécédent de tentative de suicide.

ATCD somatiques

- Un syndrome d'apnée du sommeil (complicant son obésité morbide) diagnostiqué lors de la polysomnographie réalisée au cours du bilan préopératoire et nécessitant un appareillage nocturne.
- Par ailleurs l'obésité morbide est compliquée de gonalgies et de lombalgies invalidantes, nécessitant la prise d'antalgique et limitant les activités physiques.
- La patiente ne présente pas d'HTA, de diabète ni d'autre trouble métabolique.

Histoire pondérale

La patiente est de poids normal jusqu' à sa première grossesse (IMC=22 à l'âge de 28 ans, juste avant la première grossesse) pendant laquelle elle prend 30 kg qui ne seront que partiellement reperdus. La seconde grossesse est à nouveau l'occasion de prise de poids importante.

La patiente établit aussi un lien chronologique clair entre sa prise de poids et la prise de traitement psychotrope, en particulier le divalproate de sodium et l'aripiprazole, majorant son hyperphagie prandiale et entraînant des compulsions sur les aliments

sucrés. Mme T ne décrit pas de trouble du comportement alimentaire avant l'introduction des psychotropes en dehors d'une tendance à l'hyperphagie prandiale.

Le poids maximal atteint est de 129 kg pour une taille de 1,70 m soit un IMC de 44,7 kg/m² (poids pré-opératoire)

Evaluation diététique pré opératoire

Après plusieurs échecs de régimes amaigrissants, en particulier un régime hypocalorique prescrit par un nutritionniste lui ayant permis de perdre 20 kg en quelques mois, suivis d'un rebond pondéral environ 18 mois plus tard, la patiente consulte spontanément dans un centre de chirurgie de l'obésité, encouragée dans sa démarche par sa famille et son psychiatre traitant.

La patiente va alors réaliser tout le parcours pré-chirurgical (voir annexe chemin clinique de prise en charge chirurgicale de l'obésité).

Evaluation psychiatrique pré opératoire

La patiente a par ailleurs été évaluée par un psychiatre dans le cadre de la consultation psychiatrique préopératoire. L'évaluation psychiatrique s'est basée sur un entretien clinique classique associé à un entretien semi-structuré à l'aide du rhode island bariatric surgery interview.

Cet entretien a permis de retracer les antécédents de la patiente ainsi que son histoire de vie.

Il a aussi permis d'évaluer ses connaissances sur la chirurgie et ses éventuelles complications. Celles-ci étaient très satisfaisantes ainsi que celles sur le changement du comportement alimentaire et de style de vie en post-opératoire.

L'entretien a évalué les facteurs de stress psycho-sociaux et la qualité du soutien socio-familial qui ne retrouvait pas de facteur de stress notable, et un environnement socio familial soutenant et encourageant.

Cet entretien a aussi permet de mettre en évidence que la patiente était très motivée et avait des attentes raisonnables par rapport aux résultats de la chirurgie.

Concernant les comorbidités psychiatriques, l'examen n'a pas mis en évidence de trouble de la personnalité, de trouble anxieux ou de conduite addictive. Par contre un trouble du comportement alimentaire à type d'hyperphagie boulimique (Binge Eating Disorder ou BED) selon les critères du DSM-IV-TR était retrouvé, puisque Mme T. rapportait au moins 3 épisodes par semaine depuis 2008 (période à laquelle a été introduit l'aripiprazole) de crises de boulimie avec sentiment de perte de contrôle pendant lesquelles les prises alimentaires étaient extrêmement rapides et sans sensation de faim. Ces crises n'étaient pas associées à des comportements compensatoires tels que vomissements ou prise de laxatifs. Ce comportement

incontrôlé était par ailleurs source de souffrance chez elle et engendrait une forte culpabilité.

En conclusion l'évaluation psychiatrique préopératoire a conclu que la chirurgie était envisageable chez cette patiente, du fait du maintien du suivi et du traitement et de la stabilité clinique de la patiente depuis 2008 sous un traitement associant 1g de divalproate de sodium par jour à 5 mg d'aripiprazole par jour.

Les autres examens réalisés en préopératoire ont été effectués comme recommandé par la HAS sans retrouver d'anomalies significatives sur le plan métabolique, endocrinien et nutritionnel, en dehors d'une hépatomégalie de surcharge en rapport avec son obésité sur l'échographie abdominale ne nécessitant pas de prise en charge spécifique.

Lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), la patiente a bénéficié d'un avis favorable pour une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie en accord avec l'anesthésiste. L'intervention a donc eu lieu le 05/05/2014 par laparoscopie à trocart unique.

La patiente n'a pas présenté de complications chirurgicales post opératoire au décours de l'intervention, permettant une reprise précoce de l'alimentation (à J2 après réalisation d'un scanner de contrôle pour s'assurer l'absence de fistule oeso-gastrique.) La patiente a pu rentrer à domicile 5 jours après l'intervention.

Evolution après l'intervention

- Depuis la chirurgie :

La patiente s'est montrée compliant au suivi, effectuant les consultations diététiques, psychologiques et les hôpitaux de jour recommandés. Elle s'est rendue en hôpital de jour à 3, 6 mois et un an où un bilan biologique a été réalisé, ainsi qu'une consultation avec une diététicienne, un médecin nutritionniste et une consultation avec la psychologue du service.

- A 3 mois et 6 mois

Au niveau de la perte de poids, 3 mois après l'intervention, la patiente a perdu 10 kg soit 8% du poids initial, pesait alors 119,9 kg (IMC=41,5kg/m²). A 6 mois, la patiente pèse 109 kg après une perte de 20 kg 16% du poids initial (IMC=37,7 kg/m²).

Au niveau du comportement alimentaire : Mme T. présente une bonne tolérance alimentaire de la chirurgie (absence de nausées, de vomissement, de diarrhées, de pyrosis lors de l'hôpital de jour à 3 et 6 mois post opératoire). Elle ressent bien la satiété de manière précoce. Elle se dit « ravie » de sa perte de poids, elle ne ressent aucune privation ni frustration. Elle ne présente plus de craving sur les aliments sucrés et l'hyperphagie prandiale a disparu en raison de la contrainte mécanique.

Concernant les comorbidités somatiques, Mme T. reste appareillé pour son syndrome d'apnée du sommeil, bien qu'une amélioration clinique du sommeil soit constatée (diminution des ronflements selon son conjoint, diminution de la somnolence diurne, réduction du nombre de réveils nocturnes). Un enregistrement du sommeil doit être réalisé prochainement pour justifier ou non de l'indication de la poursuite de l'appareillage nocturne.

L'intensité des arthralgies et des lombalgies a nettement diminué, le recours aux antalgiques n'est plus nécessaire, ce qui a permis à la patiente de reprendre une activité physique plus intense (marche, cours d'aquagym fois par semaine, vélo)

Sur le plan des carences vitaminiques, la patiente ne prend aucun supplément vitaminique. Lors des hôpitaux de jour à 3 et 6 mois, aucun signe clinique neurologique en faveur d'une carence en vitamine B1 ou B12 n'était retrouvé. Sur le plan biologique, absence de carence martiale, d'anémie, absence de carence en vitamine B1, B9 et B12.

- A 14 mois :

A 14 mois la patiente pesait 91 kg (IMC=31,5 kg/m²) soit une perte de 38 kg, soit 30 % du poids initial.

L'enregistrement polysomnographique du sommeil réalisé à 8 mois de l'intervention a confirmé la rémission du syndrome d'apnée du sommeil et l'indication à l'arrêt de l'appareillage nocturne.

L'échographie abdominale ne mettait pas en évidence d'élément de surcharge hépatique.

Concernant l'inflammation, le seul marqueur inflammatoire disponible est la CRP. Deux dosages de la CRP sont disponibles. CRP avant la chirurgie (26/09/13)= 11 mg/l et après la chirurgie CRP < 5 mg/l à deux reprises.

Lors de notre entretien en juillet 2015, soit 14 mois après la chirurgie, la patiente est apparue de bon contact, euthymique, la présentation était soignée.

Elle continue son suivi avec son psychiatre traitant avec la même fréquence, soit tous les 21 jours. La patiente est restée euthymique depuis l'intervention, et n'a pas présenté de récurrence de son trouble, ce qui est confirmé par son psychiatre. Mme T a continué son traitement par divalproate 1g/j et aripiprazole 5 mg/j sans adaptation posologique.

Elle se dit satisfaite de la chirurgie et observe une franche amélioration de sa qualité de vie.

Cet entretien a permis la passation des 3 échelles précédemment cités

Résultats aux échelles de passation cotées avant et à 14 mois de la chirurgie:

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	35	75
Limitations dues à l'état physique	50	100
Douleurs physiques (BP)	45	77,5
Santé perçue (GH)	21	66
Vitalité (VT)	35	50
Vie et la relation avec les autres (SF)	25	75
Limitations dues à l'état psychique (RE)	67	67
Santé psychique (MH)	56	68
<i>Score de santé physique</i>	37,75	79
<i>Score de santé mentale</i>	45,75	65
Echelle de dépression BDI		
	3	3
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	3	3

Conclusion à 14 mois post opératoire

Bonne efficacité de la chirurgie avec perte de 38 kilos à 14 mois soit 30 % du poids initial avec amélioration des arthralgies et résolution de son syndrome d'apnée du sommeil (comorbidités somatiques) et une normalisation de la CRP.

Bonne tolérance digestive

Pas de déficit en vitamines ou minéraux

La patiente est satisfaite de la chirurgie et reviendra dans 1 an en HDJ d'obésité et sera suivie par son psychiatre tous les mois.

Sur le plan psychiatrique, l'évaluation réalisée à 14 mois post opératoire a mis en évidence que la patiente était restée stable et n'avait pas présenté de récurrence de son trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation.

Le traitement thymorégulateur a été poursuivi sans adaptation posologique (même si aucun dosage de la dépakinémie n'a été effectué malgré la perte de poids importante).

On note aussi une amélioration du TCA de type BED par la chirurgie. La patiente rapporte de plus un bénéfice au suivi nutritionnel post opératoire dans la gestion de son comportement alimentaire.

Cas clinique n 2

Mme L., née en 1955, opérée d'une sleeve gastrectomie en mai 2014 au poids de 106 kg soit un BMI de 42,5 kg/m².

Présentation

Éléments biographiques et mode de vie

Mme L. est mariée, mère de 3 garçons. Elle est l'aînée et la seule fille d'une fratrie de 3 enfants. Au niveau professionnel, Mme L est conseillère à pôle emploi.

Mme L était très sédentaire jusqu'à son intervention, avec une vie sociale relativement pauvre, sa seule activité de loisir étant l'aquagym 1/sem. Mme L. aime rester chez elle pour lire ou regarder la télévision.

Elle ne consomme pas d'alcool, ni de tabac, ni d'autres toxiques.

Antécédent familiaux :

- Somatiques

Un surpoids est présent chez son père et sa mère ainsi que chez un de ses frères, tandis que l'autre frère est atteint d'obésité. Les 3 enfants de Mme L. sont normo pondéraux.

Par ailleurs son frère obèse ainsi que son père sont atteints d'un diabète de type 2 traité médicalement.

- Psychiatrique

La patiente ne rapporte aucun antécédent psychiatrique dans sa famille.

ATCD personnels psychiatriques

La première hospitalisation en psychiatrie a eu lieu en 1980, alors que Mme L. est âgée de 25 ans pour un premier épisode dépressif majeur qu'elle relie à des difficultés professionnelles. Mme L. rapporte avoir présenté plusieurs semaines avant son hospitalisation, une thymie triste avec une anhédonie, un ralentissement psychomoteur, un apragmatisme, une aboulie, une clinophilie ainsi qu' une asthénie importante, ceci associé à une auto-dévalorisation, des troubles du sommeil de type difficultés d'endormissement et une majoration de l'appétit avec prise de plusieurs kilos en quelques semaines permettant d'établir le diagnostic d'épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV-TR. Elle avait alors été hospitalisée un mois et demi en clinique où un traitement par antidépresseur et anxiolytique avait été instauré et avait permis une rémission complète. La décision d'interrompre le traitement et le suivi avait été prise en accord avec son psychiatre traitant de l'époque deux après ce premier épisode.

En 1988, soit 8 ans après ce premier épisode, Mme L. est hospitalisée pour la seconde fois pour un état maniaque, sans facteur déclenchant retrouvé. Un mois

avant cette hospitalisation étaient apparus une exaltation de l'humeur, des troubles du sommeil avec insomnies, associés à des idées mégalomaniaques et une désinhibition sexuelle.

L'entretien psychiatrique à son arrivée à l'hôpital retrouvait une présentation peu soignée, un contact familial, une accélération psychomotrice avec agitation, des troubles du cours de la pensée avec la présence d'idées délirantes mégalomaniaques. Elle a alors été hospitalisée dans un service de psychiatrie sur son secteur en admission en soin psychiatrique à la demande d'un tiers (ASPDT), le tiers étant son époux devant l'ambivalence de sa femme à accepter les soins. Elle présentait donc à son arrivée une symptomatologie maniaque avec des caractéristiques psychotiques congruentes à l'humeur selon le DSM-IV-TR.

Le diagnostic de trouble bipolaire de type I est posé lors de cette hospitalisation.

Un traitement par Lithium est instauré durant l'hospitalisation. Une diminution des symptômes maniaques et délirants est notée au bout de 7 jours avec une disparition totale au bout de 15 jours. Le bilan étiologique était par ailleurs négatif (IRM normal, EEG normal, bilan biologique normal).

La patiente est sortie d'hospitalisation au bout d'un mois avec l'instauration d'un suivi mensuel par un psychiatre libéral et un traitement par TERALITHE LP 400 mg à la dose de 2 comprimés le soir.

Il s'agira du dernier épisode thymique de la patiente, qui est toujours suivi par son psychiatre de façon mensuelle et qui poursuit avec une bonne observance son traitement par lithium.

ATCD somatiques

- Mme L. présente un asthme traité par Ventoline.
- Elle est par ailleurs atteinte d'otospongiose nécessitant le port d'un appareillage auditif.
- De plus la patiente présente différentes comorbidités de son obésité, et en particulier un syndrome d'apnée du sommeil diagnostiqué lors du bilan préopératoire et appareillé.
- Elle souffre également d'une dyspnée d'effort NHYA (New York Heart Association) stade III invalidante
- Elle présente des gonalgies d'allure mécanique modérées soulagées par les antalgiques de palier 1, celles-ci majorant son comportement sédentaire.
- Enfin, biologiquement, est retrouvée une hypertriglycémie modérée (2,25 g/l) ne nécessitant pas de prise en charge particulière, lors de l'évaluation préopératoire.
- Une hépatopathie de surcharge était également mise en évidence lors de l'échographie préopératoire.

Evaluation diététique pré opératoire

La patiente décrit un surpoids présent dès l'enfance, avec déjà un poids de 70 kg à l'âge de 25 ans (IMC=30 kg/m²). Ses trois grossesses successives ont aussi été d'importants inducteurs de prise de poids (prises de poids importantes pendant les trois grossesses, incomplètement reperdu dans le post partum, avec une prise de plus 5 kg environ après chaque grossesse).

Enfin les différents traitements psychotropes (et en particulier le lithium) ont contribué de façon notable à l'installation de l'obésité (prise de 15 kg depuis l'instauration du lithium en 1988).

Le poids maximal atteint est de 106 kg pour une taille de 1,58 m (IMC =42,7 kg/m²) (poids pré-opératoire).

De nombreuses tentatives de perte de poids ont eu lieu avant le recours à la chirurgie avec notamment un suivi par un nutritionniste durant plusieurs mois, une tentative de régime Dukan, un régime hyperprotéiné, un régime Weight Watchers, un régime hypocalorique. Chaque tentative a permis de perdre quelques kilo à la patiente qui ont rapidement été suivi d'un répondeur pondéral.

En outre, l'évaluation nutritionnelle préopératoire ne retrouve pas de trouble du comportement alimentaire en dehors d'une hyperphagie prandiale.

La patiente s'est dirigée spontanément vers un centre de chirurgie bariatrique sur les conseils d'une amie qui s'était faite opérée avec succès à l'hôpital A. Béclère.

La patiente va alors réaliser tout le parcours pré-chirurgical recommandé par la HAS (voir feuille parcours en annexe).

Elle a, dans ce cadre, été évaluée par un psychiatre. L'évaluation psychiatrique s'est basée sur un entretien clinique classique associé à un entretien semi structuré à l'aide du Rhode Island Bariatric Surgery Interview.

Cet entretien a permis de retracer les antécédents de la patiente ainsi que son histoire de vie. Mme L. présentait des connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie et ses éventuelles complications ainsi que sur le changement du comportement alimentaire et du style de vie à adopter en post-opératoire.

L'entretien a évalué les facteurs de stress psycho-sociaux et la qualité du soutien socio-familial et ne mettait pas en évidence de facteurs de stress notables, l'environnement socio-familial étant soutenant et encourageant.

Par ailleurs l'évaluation de l'impact psychosocial de l'obésité a mis en évidence une image corporelle négative avec des difficultés à se mouvoir, à s'habiller et une faible estime de soi.

La recherche de comorbidités psychiatriques a permis de confirmer l'absence de trouble psychiatrique comorbide et en particulier l'absence de conduite addictive, l'absence de trouble du comportement alimentaire invalidant et l'absence de trouble de la personnalité.

Devant la stabilité clinique de la patiente sous deux comprimés de THERALITE LP 400 mg (notons que l'observance a traitement a toujours été bonne depuis l'introduction du lithium), ses connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie, un étayage familial de bonne qualité et une grande motivation de la patiente à subir l'intervention, sous réserve d'un suivi régulier par son psychiatre traitant, la patiente a reçu l'aval pour bénéficier d'un traitement par chirurgie.

Après un bilan médical, nutritionnel et une évaluation psychologique ainsi qu'une éducation thérapeutique, il a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire d'une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie. Mme L. a été opérée le 19/05/2014 par laparoscopie à trocart unique. L'évolution post opératoire a été satisfaisante avec un scanner de contrôle à J2 autorisant une réalimentation bien tolérée. La patiente est sortie cinq jours après le geste chirurgical.

Evolution post-opératoire

- Depuis la chirurgie

La patiente a été revue en août 2014 dans le cadre d'un hôpital de jour à 3 mois de son intervention.

Son poids était alors de 91 kg, soit une perte de poids de 15 kg en 3 mois, soit 15% du poids initial (IMC =35,9 kg/m²).

Sur le plan des comorbidités de l'obésité: amélioration clinique du sommeil, il est toutefois rappelé à la patiente de ne pas interrompre l'appareillage avant réévaluation par un pneumologue.

Une normalisation des triglycérides est également retrouvée, ainsi qu'une diminution des gonalgies avec espacement de la fréquence de prise d'antalgique, et amélioration de la mobilité.

Sur le plan des carences : la patiente ne prend aucun complément alimentaire. Cliniquement elle ne présente à 3 mois post opératoire aucun signe de carence vitaminique (en particulier en B1 ou B12)

Sur le plan biologique, absence de carence martiale, d'anémie, de carence en vitamine B1, B9, B12, albuminémie normale.

Sur le plan de la tolérance alimentaire : la patiente ne présente pas de nausées, de vomissements, de diarrhées ou de pyrosis. Elle tolère tous les aliments mais ressent un dégoût pour les aliments très gras qu'elle évite. Elle ressent bien la satiété rapidement. Le TOGD de contrôle réalisé est normal.

La patiente est revue à nouveau en novembre 2014 pour un séjour en hôpital de jour à 6 mois post opératoire.

Le poids est de 83 kg soit une perte de 23 kg en 6 mois soit 22% du poids initial (IMC à 32,4 kg/m²)

A 6 mois les examens cliniques et biologiques ne retrouvent pas de signes de carences vitaminiques.

La tolérance alimentaire reste très bonne à 6 mois et il n'existe pas de troubles du comportement alimentaire.

Enfin, en mai 2015, soit à un an de la chirurgie, le poids est de 70 kg soit une perte de 36 kg soit 34% du poids initial (IMC=28 kg/m²).

Au niveau des marqueurs de l'inflammation, les trois dosages de CRP sont disponibles. Deux ont été réalisées avant l'intervention et un après l'intervention. Ils étaient tous les trois < 10 mg/l.

Lors de notre entretien en mai 2015, soit 12 mois après la chirurgie, la patiente est de bon contact, euthymique. Sa présentation est soignée.

Elle est restée euthymique depuis l'intervention, on retrouve toujours une bonne observance de son traitement thymorégulateur et de son suivi mensuel avec son psychiatre qui constate également un effet positif de la chirurgie. Son psychiatre lui prescrit une lithiémie mensuelle devant la perte de poids massive depuis l'intervention. Les lithiémies sont restées dans la zone thérapeutique durant les six premiers mois. Lors d'une lithiémie de contrôle réalisée à 6 mois post-opératoire au-dessus de la normale, une baisse de la posologie a été effectuée (THERALITE LP 400 mg à 1,5 cp/j)

La patiente est par ailleurs satisfaite de l'intervention et décrit une nette amélioration de la qualité de vie ressentie en particulier au niveau de l'estime d'elle-même, et de l'image de son corps.

Scores obtenus aux échelles de passation en pré-opératoire et à 12 mois de l'intervention (passations réalisées en mai 2015)

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	50	80
Limitations dues à l'état physique	50	100
Douleurs physiques (BP)	67,5	87,5
Santé perçue (GH)	42	62,5
Vitalité (VT)	52	68
Vie et la relation avec les autres (SF)	37,5	100
Limitations dues à l'état psychique (RE)	100	100
Santé psychique (MH)	56	84
<i>Score de santé physique</i>	52,4	82,5
<i>Score de santé mentale</i>	61,4	78,6
Echelle de dépression BDI		
	3	3
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	0	3

Conclusion à 1 an post opératoire

Bonne efficacité de la chirurgie avec perte de 36 kilos en 1 an soit 34 % du poids initial avec amélioration des arthralgies, normalisation des triglycérides et résolution de son syndrome d'apnée du sommeil (comorbidités somatiques).

Absence de syndrome inflammatoire évalué par la CRP avant et après la chirurgie.

Bonne tolérance digestive

Pas de déficit en vitamines ou minéraux

La patiente est satisfaite de la chirurgie et reviendra dans 1 an en HDJ d'obésité et sera suivie par son psychiatre toutes les mois.

Sur le plan psychiatrique, l'évaluation réalisée à 12 mois post-opératoire a mis en évidence que la patiente est restée stable et n'a pas présenté de récurrence de son trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation.

Le traitement thymorégulateur par THERALITE LP 400mg a été poursuivi avec une adaptation posologique.

Patiente n 3

Mme C, née le 18/01/1980 opérée d'une sleeve gastrectomie le 24/09/2013 au poids maximum de 126 kg (IMC=44,6 kg/m²).

Présentation

Éléments biographiques et mode de vie :

Mme C est fille unique. Elle est divorcée depuis 2010 et n'a pas d'enfant. Elle travaille comme agent territorial.

La patiente se décrit comme très sédentaire avant la chirurgie avec pour seule activité physique la piscine une fois par semaine.

Antécédent familiaux

- Somatiques

Obésité chez sa mère

Surpoids chez père et deux tantes du côté paternel

- Psychiatrique

Son père est suivi et traité pour un trouble bipolaire de type I et présente une alcoolodépendance.

ATCD personnels psychiatriques

Trouble bipolaire de type I suivi et traité depuis 2008.

Histoire de la maladie

Mme C présente un fléchissement thymique en 2000 dans un contexte de difficultés sentimentales. Elle se présente aux urgences, accompagnée de son compagnon quelques semaines après le début de cet épisode thymique pour une intoxication médicamenteuse volontaire par 20 mg d'alprazolam.

Lors de l'entretien psychiatrique, la patiente présente un syndrome dépressif évoluant depuis 3 semaines avec :

- thymie triste et anhédonie
- ralentissement psychomoteur avec apragmatisme, aboulie, clinophilie, asthénie importante,
- -auto-dévalorisation,
- des troubles du sommeil de type difficultés d'endormissement,
- une perte d'appétit avec perte de trois kilos en quelques semaines,
- des ruminations anxieuses et une péjoration de l'avenir,
- des idéations suicidaires ayant débuté 15 jours environ avant l'hospitalisation.

Cet épisode qui a duré plus de 2 semaines a les critères d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère selon le DSM-IV-TR. La patiente n'a pas été hospitalisée en psychiatrie mais un traitement antidépresseur par citalopram a été introduit, associé à un traitement anxiolytique et hypnotique. La patiente a débuté par ailleurs un suivi avec un psychiatre en libéral.

La patiente interrompt spontanément son traitement trois mois plus tard, en raison d'une relation thérapeutique de mauvaise qualité avec son médecin et estimant son état stabilisé.

En 2003, Mme C. présente un épisode maniaque faisant poser le diagnostic de trouble bipolaire de type I au cours d'une hospitalisation d'un mois dans le service de psychiatrie de son secteur. Un traitement thymorégulateur par divalproate de sodium 1g est introduit permettant une amélioration rapide de la symptomatologie. A sa sortie, Mme C est euthymique, sans symptôme résiduel.

Un suivi par un psychiatre libéral est débuté à un rythme mensuel. L'observance est bonne et Mme C n'a pas présenté de récurrence thymique depuis 2003 sous divalproate 1g/j même si elle décrit la réapparition environ 2 ans avant l'intervention d'un léger fléchissement de l'humeur avec une importante auto-dévalorisation et une vision négative de l'avenir.

Par ailleurs Mme C ne présente pas de trouble de la personnalité, pas d'histoire de psycho traumatisme et n'a pas de consommation d'alcool/tabac en cours ou passé.

On ne retrouve pas dans ses antécédents de trouble anxieux.

ATCD somatiques

- Hypothyroïdie substituée par Levothyrox.
- Hypertension artérielle traitée par aprovel 150 mg/j
- Gonalgies droites d'allure mécaniques non invalidantes (comorbidités de l'obésité).
- La patiente ne présente pas de diabète, pas de SAS, et pas de dyslipidémie.

Histoire pondérale

Obésité probablement génétique avec une obésité apparut très précocement (dès l'enfance), aggravée par la prise de divalproate de sodium (prise de 30 kgs depuis 2003).

La patiente a fait de nombreux régimes, n'ayant pas permis la stabilisation du poids mais au contraire ayant entraîné un regain pondéral après chaque tentative. Par ailleurs les reprises de poids ont été de plus en plus rapides avec une courbe pondérale toujours ascendante au fil des régimes.

Au niveau de son comportement alimentaire, il existe une hyperphagie prandiale associée à des grignotages diurnes, en particulier sucrés. Cette tendance hyperphage existe depuis l'enfance mais a été majorée avec l'introduction du divalproate de sodium.

La patiente va alors réaliser tout le parcours pré-chirurgical recommandé par la HAS (voir feuille parcours).

Elle a dans ce cadre été évaluée par un psychiatre. L'évaluation psychiatrique s'est basée sur un entretien clinique classique associé à un entretien semi structuré à l'aide du rhode island bariatric surgery interview déjà décrit plus haut.

Cet entretien a permis de retracer les antécédents de la patiente ainsi que son histoire de vie. Mme C. présentait des connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie et ses éventuelles complications ainsi que du changement du comportement alimentaire et du style de vie à adopter en post-opératoire.

L'entretien a évalué les facteurs de stress psycho-sociaux et la qualité du soutien socio-familial qui ne retrouvait pas de facteur de stress notable, et un environnement socio familial restreint mais soutenant.

Par ailleurs l'évaluation de l'impact psychosocial de l'obésité a mis en évidence une image dévalorisée d'elle-même.

La recherche de comorbidités psychiatriques a permis de confirmer l'absence de trouble psychiatrique comorbide et en particulier l'absence de conduite addictive, l'absence de trouble du comportement alimentaire invalidant et l'absence de trouble de la personnalité.

Devant la stabilité clinique de la patiente sous divalproate de sodium 1g/j, ses connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie, sa grande motivation à subir l'intervention et sous réserve d'un suivi régulier par son psychiatre traitant, aucune contre-indication à la chirurgie n'était retenue.

Après un bilan médical, nutritionnel et une éducation thérapeutique, la patiente est opérée d'une sleeve gastrectomie le 24/09/2013 par laparoscopie à trocart unique. Les suites opératoires sont simples avec une reprise de l'alimentation à J2 (après réalisation d'un scanner). La sortie de l'hôpital a lieu à J5.

Evolution après la chirurgie

La patiente est revue dans le cadre de l'hôpital de jour à 3 mois.

Sur le plan de la perte de poids, à 3 mois de l'intervention le poids est de 105 kg soit une perte de poids de 21 kg en 3 mois, soit 16% du poids initial (IMC = 38,7 kg/m²).

- Sur le plan des comorbidités

Tension artérielle normale sans traitement. Le traitement anti hypertenseur ayant arrêté au décours immédiat de la chirurgie.

Disparition des gonalgies permettant à la patiente une plus grande mobilité.

Sur le plan des carences : la patiente ne prend aucun complément alimentaire. Cliniquement elle ne présente à 3 mois de l'intervention aucun signe de carence vitaminique (en particulier en B1 ou B12)

Sur le plan biologique, absence de carence martiale, d'anémie, de carence en vitamine B1, B9, B12 , albuminémie normale.

Par ailleurs, devant une TSH effondrée, la dose de lévothyrox est diminuée avec un bilan de contrôle prévu à deux mois.

Sur le plan de la tolérance digestive : Mme C a présenté des épisodes de vomissements répétés depuis l'intervention survenant généralement après l'ingestion d'aliments très gras ou très sucrés.

Elle présente aussi des symptômes de RGO (pyrosis et régurgitations acides) pour lesquels un traitement par IPP a été introduit (INEXIUM 1cp/j).

Par ailleurs elle ressent bien la satiété rapidement et le TOGD réalisé est normal.

La patiente ne s'est pas présentée à l'hôpital de jour des 6 mois et un an, mais est revue à 15 mois.

Sur le plan de la perte de poids, le poids est de 69 kg soit une perte de 57 kg soit 46% du poids initial (IMC=24,5 kg/m²). La tolérance digestive est à présent très bonne, elle tolère tous les aliments et poursuit son traitement par IPP.

Le bilan thyroïdien est normal.

Sur le plan des carences, le bilan biologique a révélé une carence martiale nécessitant un traitement par tardyféron 2 cp/j pendant 3 mois ainsi qu'une insuffisance en vitamine D traitée par UVEDOSE une ampoule/15 jours pendant trois mois.

La tension est toujours normale sans traitement.

La patiente fait une activité physique régulière (aquagym une fois par semaine, natation une fois par semaine), marche à pied et vélo plusieurs fois par semaine.

- Au niveau biologique :

CRP le 23/11/2012 = 21 mg/l, le 07/09/2013 = 16 mg/l

Le 21/11/2013 et le 17/01/2014 < 10 mg/l

Scores aux échelles de passation avant et à 15 mois de l'intervention chirurgicale

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	20	75
Limitations dues à l'état physique	50	100
Douleurs physiques (BP)	22,5	77,5
Santé perçue (GH)	21	67
Vitalité (VT)	20	65
Vie et la relation avec les autres (SF)	25	75
Limitations dues à l'état psychique (RE)	66,7	100
Santé psychique (MH)	36	60
<i>Score de santé physique</i>	28,5	62,8
<i>Score de santé mentale</i>	36,9	75
Echelle de dépression BDI		
	7	1
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	0	4

Notre entretien a lieu en janvier 2015, soit environ 15 mois après l'intervention, Lors de l'évaluation la patiente est de bon contact, de présentation soignée. Elle est euthymique et ne présente pas de trouble du cours de la pensée, ni d'idée délirante, ni de trouble du sommeil. Elle se montre toutefois légèrement exaltée quand elle évoque sa perte de poids et son «estime d'elle-même» retrouvée.

Madame est restée euthymique depuis l'intervention. Elle poursuit son suivi à la même fréquence et continue son traitement par divalproate de sodium 1g/j. La patiente rapporte avoir fait une dépakinémie six mois après l'intervention, avec un résultat dans la fourchette thérapeutique.

Conclusion à 15 mois post opératoire

Bonne efficacité de la chirurgie avec perte de 57 kilos en 15 mois soit 46 % du poids initial avec amélioration des gonalgies et normalisation de la tension artérielle sans traitement.

Absence de syndrome inflammatoire évalué par la CRP avant et après la chirurgie.

Bonne tolérance digestive, mais poursuit son traitement par IPP

Pas de déficit en vitamines ou minéraux, mais présence d'une carence martiale et d'une insuffisance en vitamine D nécessitant une supplémentation

Sur le plan psychiatrique après évaluation à 15 mois post opératoire, la patiente est restée stable et n'a pas présenté de récurrence de son trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation.

Le traitement thymorégulateur par divalproate de sodium a été poursuivi sans nécessité d'adaptation posologique.

Patiente n° 4

Mme F., née le 07/10/1948 opérée d'une sleeve gastrectomie le 06/06/2014 au poids de 133 kg (IMC =45,5 kg/m²).

Présentation

Éléments biographiques et mode de vie

Mme F. est divorcée depuis 1985. Elle a une fille de 38 ans. Elle est aujourd'hui retraitée, travaillait comme cadre dans le service social.

Elle vit avec sa mère de 82 ans, ses activités de loisirs sont très limitées.

Antécédents familiaux :

- Somatiques

Son père est décédé à l'âge de 45 ans d'un infarctus du myocarde (il présentait de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire dont une obésité, un diabète de type 2 et un tabagisme)

- Psychiatriques

Son oncle maternel est traité pour un trouble bipolaire de type I et pour une alcoolodépendance

ATCD personnels psychiatriques

Notion de séquestration par un voisin quand elle avait 4 ans

Abus de cannabis et de cocaïne dans sa jeunesse

Tabagisme actif (environ 10 cigarettes /j) et consommation d'alcool occasionnelle

Trouble bipolaire de type I diagnostiqué et traité depuis 1976

BED selon les critères diagnostiques du DSM-5 évoluant depuis l'âge de 25 ans

Histoire de la maladie bipolaire

Première hospitalisation en psychiatrie pour une intoxication médicamenteuse volontaire dans le cadre d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère en 1975 alors qu'elle est âgée de 27 ans. Un traitement antidépresseur est introduit lors de l'hospitalisation et la patiente est orientée vers le CMP de son secteur pour poursuivre son suivi. Elle interrompt très rapidement tout suivi et traitement après sa sortie d'hospitalisation devant une amélioration subjective de l'humeur.

Seconde hospitalisation un an plus tard en 1976 dans le cadre d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques faisant alors poser le diagnostic de trouble bipolaire de type I pour lequel un traitement thymorégulateur par valproate de sodium est débuté permettant un amendement rapide de la symptomatologie et un retour à l'euthymie.

La patiente reprend alors son suivi dans son CMP de secteur pendant un an puis à nouveau interrompt ses soins.

Lors de sa troisième hospitalisation en 1977 pour une rechute sur un mode maniaque, un traitement par olanzapine et valproate de sodium est introduit permettant la disparition des symptômes maniaques et un retour à l'euthymie.

Cette association permet de maintenir une stabilité thymique entre 1978 et 1985 avec suivi régulier au CMP accompagné d'une bonne observance thérapeutique.

La patiente est de nouveau hospitalisée en 1985 pour un épisode dépressif majeur d'intensité sévère, sous traitement par olanzapine et valproate de sodium. Le traitement par olanzapine est arrêté en raison de la prise de poids massive de la patiente. Le traitement par valproate de sodium est maintenu et associé à un traitement antidépresseur par paroxétine permettant un retour à l'euthymie sans virage de l'humeur.

Le traitement antidépresseur est arrêté au bout d'un an et le traitement thymorégulateur est poursuivi avec une bonne observance.

Reprise d'un traitement antidépresseur associé au thymorégulateur en 2014, prescrit par le psychiatre traitant en ambulatoire devant la réapparition d'une symptomatologie dépressive avec critères diagnostiques d'épisode dépressif majeur d'intensité sévère.

Par ailleurs, Mme F. ne présente pas de trouble de la personnalité, ni d'antécédents de trouble anxieux, ni de trouble addictif en cours.

ATCD somatiques

- Péritonite secondaire à une GEU en 1969
- Comorbidités de l'obésité : HTA traitée et contrôlée par aldacatazine (1cp/j),

- Diabète de type 2 découvert en 2013 traité et contrôlé par Metformine 500 mg/j (HbA1c = 6,1% avant l'intervention), sans complications micro et macroangiopathique.
- Arthralgies (gonalgies et lombalgies) invalidantes et nécessitant la prise fréquente d'antalgique
- Hépatomégalie de surcharge mise en évidence par l'échographie pré-opératoire

Impact psychosocial et conséquence de l'obésité

Gêne importante sur le plan physique, baisse importante de l'estime de soi

Histoire pondérale

Obésité constitutionnelle apparue dès l'âge de 10 ans avec un début de prise en charge diététique dès la petite enfance.

Accélération de la prise pondérale secondaire à l'apparition du BED à l'âge de 25 ans, puis de sa grossesse (plus 30 kg pendant sa grossesse). Enfin, la prise de traitement psychotrope reste un inducteur important de la prise de poids (prise d'environ 10 kgs dans les deux mois suivant l'introduction de l'olanzapine).

Mme F. a entrepris de nombreux régimes ayant conduit à un «yoyo» pondéral.

La patiente s'est donc spontanément dirigée vers une clinique privée où un anneau gastrique a été posé en 2000 au poids de 143 kg (IMC =49 kg/m²) avec une perte de 25 kg en deux ans suivi d'une reprise pondérale progressive pour revenir à un poids de 130 kg en juin 2014 en raison d'une persistance de l'hyperphagie boulimique (BED) avec en moyenne un épisode par jour et d'un craving sur les aliments gras et sucrés associé à une hyperphagie/tachyphagie prandiale.

Devant l'échec de la prise en charge de l'obésité par l'anneau gastrique, la patiente est orientée par la clinique vers le centre Antoine Béclère pour un avis. Les chirurgiens recommandent alors l'ablation de l'anneau puis, dans un second temps, la réalisation d'une sleeve gastrectomie. Elle débute le parcours pré-chirurgical recommandé par la HAS mais plusieurs éléments de l'évaluation psychiatrique réalisée le 13/06/2013 contre-indiquent la chirurgie à ce moment. En effet, en plus du trouble du comportement alimentaire persistant, les connaissances concernant la chirurgie et ses éventuelles complications sont insatisfaisantes, les connaissances concernant le changement du comportement alimentaire et le style de vie à adopter très insuffisantes, la patiente rencontre de plus des facteurs de stress psychosociaux importants (en particulier des difficultés relationnelles avec sa mère et sa fille), et des problèmes financiers. Par ailleurs, au moment de l'évaluation, son trouble de l'humeur n'est pas stabilisé. Elle est réorientée vers son psychiatre traitant pour réévaluation et prise en charge.

Le psychiatre diagnostique alors un syndrome dépressif majeur d'intensité sévère et réintroduit un traitement par paroxétine.

La seconde évaluation psychiatrique a lieu en le 01/02/2014. L'ajustement thérapeutique réalisé a permis à la patiente d'être cliniquement en rémission lors de cette seconde évaluation. Il persiste des épisodes d'hyperphagie boulimique mais avec un espacement des crises qui ont une propension à être majorées en phase dépressive. La patiente a d'ailleurs perdu 7 kg entre la première évaluation et la seconde évaluation (après stabilisation de son état thymique).

Par ailleurs la patiente s'est particulièrement investie dans le processus pré-chirurgical entre les consultations en participant aux groupes de paroles de patients obèses et dit en avoir tiré une bonne connaissance des risques et des complications de la chirurgie. Les relations familiales se sont apaisées et elle est maintenant soutenue par sa mère et sa fille.

La patiente, au terme de cette seconde évaluation, ne présente plus de contre-indication psychiatrique, sous réserve d'un suivi psychiatrique régulier auprès de son psychiatre traitant renforcé par un monitoring du comportement alimentaire par l'équipe pluridisciplinaire de chirurgie bariatrique.

Après réunion pluridisciplinaire et compte tenu de l'échec de l'anneau, il est décidé dans un premier temps l'ablation de celui-ci suivi dans un second temps de la réalisation d'une sleeve gastrectomie. L'anneau gastrique est donc retiré le 16/04/2014 alors que la patiente pèse 123 kg (IMC= 42 kg/m²).

La patiente est opérée le 16/06/2014 au poids de 123 kg (IMC=42 kg/m²) d'une sleeve gastrectomie par laparoscopie à trocart unique.

Evolution après la chirurgie

La patiente est revue dans le cadre de l'hôpital de jour à 3 mois et 1 an.

A 3 mois : Sur le plan de la perte de poids : le poids est de 116 kg soit une perte de 17 kg en 3 mois, soit 13% du poids initial (IMC=39,8 kg/m²).

Sur le plan des comorbidités : TA plutôt basse sans traitement

HbA1c = 5,9% sans traitement depuis l'intervention

Sur le plan de la tolérance alimentaire : elle ne présente pas de nausées, pas de vomissements, pas de diarrhées, ni de pyrosis. Elle tolère tous les aliments et ressent la satiété rapidement. Le TOGD est normal.

Sur le plan des carences, la patiente ne prend aucun complément alimentaire.

Cliniquement et biologiquement elle ne présente à 3 mois post op aucun signe de carence vitaminique (en particulier en B1 ou B12).

Diminution de l'intensité des arthralgies avec espacement des prises d'antalgiques

A 1 an : la patiente pèse 89 kg (BMI=30,5 kg/m²) soit une perte de 44 kg en un an soit 33% du poids initial.

Le diabète de type 2 reste en rémission avec HbA1c = 5,6% sans traitement, tout comme l'hypertension artérielle (TA normale sans traitement).

L'échographie hépatique réalisée à un an ne retrouve plus de signe de surcharge.

Au niveau biologique :

CRP le 10/06/2013 = 21 mg/l, le 04/02/2014 = 35 mg/l

Le 21/09/2014 < 10 mg/l

Scores aux échelles de passation avant la chirurgie et à 12 mois post-opératoire

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	35	75
Limitations dues à l'état physique (RP)	50	100
Douleurs physiques (BP)	67,5	77,5
Santé perçue (GH)	42	62,5
Vitalité (VT)	35	68
Vie et la relation avec les autres (SF)	37,5	62,5
Limitations dues à l'état psychique (RE)	100	100
Santé psychique (MH)	56	68
<i>Score de santé physique</i>	48,6	78,7
<i>Score de santé mentale</i>	57,1	74,6
Echelle de dépression BDI		
	4	3
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	0	2

Notre entretien a lieu en juin 2015, soit 12 mois après l'intervention, Lors de l'évaluation la patiente est de bon contact, de présentation soignée. Elle est euthymique et ne présente pas de trouble du cours de la pensée, ni d'idée délirante, ni de trouble du sommeil.

Elle se dit satisfaite de la chirurgie qui lui a permis «d'améliorer son apparence physique et de diminuer la gêne dans les activités quotidiennes».

Par ailleurs la patiente décrit une disparition des compulsions alimentaires depuis l'intervention.

Madame est restée euthymique depuis l'intervention. Elle poursuit son suivi à la même fréquence et continue son traitement par paroxétine et valproate de sodium à la même posologie.

Conclusion à 12 mois post opératoire

Bonne efficacité de la chirurgie avec perte de 44 kilos en 12 mois soit 33 % du poids initial avec rémission du diabète de type 2 et normalisation de la tension artérielle sans traitement et amélioration des arthralgies.

Bonne tolérance digestive.

Pas de déficit en vitamines ou minéraux.

Sur le plan psychiatrique, l'évaluation à 11 mois post opératoire n'a pas mis en évidence d'exacerbation du trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation.

Disparition des compulsions alimentaires et de l'hyperphagie prandiale en raison de la contrainte mécanique.

Le traitement thymorégulateur par valproate de Sodium associé au traitement antidépresseur par paroxétine a été poursuivi sans une adaptation posologique.

Patiente n°5

Mme P. née le 06/12/1982, opérée d'une resleeve le 21/06/2014 au poids de 119 kg soit un BMI= 42,6 kg/m².

Présentation

Eléments biographiques et mode de vie

Mme P, est célibataire, sans enfant.

Elle est la deuxième d'une fratrie de trois enfants, vit seule mais à proximité de ses parents, retraités tous les deux.

Elle travaille comme infirmière dans une clinique privée.

Mme P. a des activités de loisirs, elle pratique la natation et le chant dans une chorale mais possède une vie sociale assez pauvre.

Antécédent familiaux

- Somatiques

Le seul antécédent familial retrouvé est un surpoids chez le père.

- Psychiatriques

On retrouve dans les antécédents psychiatriques familiaux un antécédent d'épisode dépressif majeur chez une tante maternelle pour lequel cette dernière avait pris un traitement antidépresseur (non précisé)

ATCD personnels psychiatriques

Absence de consommation d'alcool/toxiques

Trouble bipolaire de type I suivi et traité depuis 2008.

Histoire de la maladie

Première hospitalisation en 2008 pour un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques pour lequel un traitement par téralithe LP 400 est débuté après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique éliminant toute contre-indication. L'épisode s'amende progressivement en quelques semaines et la patiente sort au terme de cinq semaines d'hospitalisation, sans symptômes résiduels, avec recommandation de poursuite du traitement et de suivi hebdomadaire en consultation.

Trois mois après le début du traitement par sels de lithium, en raison d'une prise de poids importante (plus 10 kg en 3 mois), la patiente a d'elle-même diminué la posologie de téralithe à un comprimé par jour pour atténuer cette prise pondérale, sans en avertir son psychiatre.

Cinq mois après la sortie de sa première hospitalisation, la patiente est hospitalisée dans le cadre d'un épisode dépressif majeur sans symptômes psychotiques.

Le traitement par par Lithium à la dose de deux comprimés par jour est repris et associé à un ISRSNA, la venlafaxine, à la dose progressivement croissante de 125 mg/j.

La patiente sort d'hospitalisation au bout de 7 semaines et un suivi rapproché est à nouveau mis en place. Le traitement antidépresseur sera diminué puis arrêté après 8 mois de traitement.

Depuis 2009, la patiente n'a pas été ré-hospitalisée et poursuit son suivi et son traitement avec une bonne observance.

Par ailleurs, Mme P. ne présente pas de trouble de la personnalité, pas d'histoire de psycho traumatisme et n'a pas de consommation d'alcool/tabac en cours ou passé.

On ne retrouve pas dans ses antécédents de trouble anxieux ni d'antécédent de tentative de suicide.

ATCD somatiques

- HTA, traitée par aprovel jusqu'en 2011 (date de la première sleeve gastrectomie),
- Perturbation du bilan hépatique avec légère hépatomégalie de surcharge
- RGO traité par inxium
- Absence d'arthralgies

Histoire pondérale

Le début de la prise de poids remonte à l'âge de 15 ans, âge auquel la patiente arrête le patinage artistique qu'elle pratiquait à un rythme intensif (5 heures/J dans le cadre d'une classe sport/études). Il y a une cassure franche de la courbe de poids à 15 ans alors que Mme P pesait 55 kg soit BMI=20 kg/m², un an plus tard elle pèse 75 kg (BMI=27) et atteint 95 kg à 17 ans (BMI=35 kg/m²).

Mme P. a fait de nombreuses tentatives de perte de poids, dès l'âge de 17 ans, qui se sont soldées par des échecs.

Mme P. explique sa prise pondérale par l'apparition d'une sédentarité brutale (après l'arrêt d'une pratique sportive intensive) et d'une alimentation anarchique simultanée.

Le traitement thymorégulateur, instauré à l'âge de 26 ans, a par ailleurs induit une forte prise de poids (environ 20 kg pris entre 2008 et 2011) (cette prise de poids ayant d'ailleurs été responsable d'une mauvaise observance du lithium).

Au niveau du comportement alimentaire, on retrouve un BED dont l'apparition coïncide avec l'introduction du traitement thymorégulateur.

La patiente consulte donc spontanément un chirurgien à l'hôpital A. Béclère en 2010, en demande d'une chirurgie bariatrique.

Une première sleeve gastrectomie est réalisée en août 2011, au poids de 137 kg (IMC=46,6 kg/m²), à la fin du parcours de prise en charge de son obésité. La patiente avait alors, à un an, un bon résultat avec une perte de 38 kg et une perte de l'excès pondéral estimée à 55%. Progressivement la patiente a repris du poids (avec réapparition d'épisode de faim avec grignotages). La perte de poids à 2 ans était de 27 kg (soit une reprise de poids de 11 kg en un an), et la perte d'excès pondéral estimée était de 39% avec un IMC à 39 kg/m².

En août 2014, la patiente, après discussion en réunion multidisciplinaire, a été considérée en situation d'échec du fait d'une perte de poids de 25 kg depuis la sleeve gastrectomie réalisée en 2011, ce qui correspond à une réduction de l'excès pondéral de 32% avec un indice de masse corporel restant supérieur à 40 kg/m². Le

scanner mettait en évidence une poche résiduelle fundique présente depuis la suite de l'intervention de 2011, avec une distension progressive, expliquant la reprise de poids d'environ 20 kg par rapport au palier de 2012.

La patiente réalise donc de nouveau le parcours pré-chirurgical, dont l'évaluation psychologique qui ne retrouve pas de contre-indication à l'intervention chirurgicale.

La patiente est opérée d'une resleeve le 21/08/2014 par laparoscopie à trocart unique. Les suites opératoires sont simples avec une reprise de l'alimentation à J2 (après réalisation d'un scanner) et la sortie de l'hôpital à J5.

Après la chirurgie

La patiente est revue à 3 mois, puis à 9 mois et à un an en hôpital de jour.

- **Sur le plan de la perte de poids**

A 3 mois, le poids est de 100 kg soit une perte de 19 kg.

A 9 mois, le poids est de 88 kg soit une perte de 31 kg en 9 mois soit 27% du poids initial.

A un an, le poids est de 75 kg, avec un IMC=27 kg/m². La perte de poids est de 44 kg en un an soit 37% du poids initial.

- **Sur le plan des comorbidités** : à 3 et 9 et 12 mois

La tension artérielle est normale (sans traitement). Il persiste un RGO nécessitant la poursuite du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Sur le plan alimentaire : les vomissements alimentaires sont fréquents (2 à 3 fois par semaines) avec dégoûts de nombreux aliments les premiers mois. A 9 mois et à un an, la tolérance digestive est bonne. Par ailleurs la patiente ressent bien la satiété, rapidement et le TOGD réalisé est normal. Elle ne présente plus de compulsions alimentaires.

Sur le plan des carences : la patiente ne prend aucun complément alimentaire. Cliniquement elle ne présente à 3, 9 et 12 mois de l'intervention aucun signe de carence vitaminique (en particulier en B1 ou B12)

Sur le plan biologique, absence de carence martiale, d'anémie, de carence en vitamine B1, B9, B12, albuminémie normale à 3, 9 et 12 mois.

Au niveau biologique :

- Avant chirurgie : CRP le 14/02/2014 <10 mg/l et le 20/08/2014 < 10 mg/l
- Après chirurgie : CRP le 21/04/2015 : < 10 mg/l

Lors de notre entretien, en juin 2015, soit 12 mois après l'intervention, la présentation est soignée, la patiente est de bon contact, elle se dit satisfaite de la chirurgie.

Elle n'a pas été hospitalisée depuis l'intervention

Elle ressent effectivement une franche amélioration de sa qualité de vie. Elle est euthymique depuis l'intervention.

Au niveau du comportement alimentaire, la satiété est restaurée et les grignotages ont disparu.

Elle poursuit son traitement par téralithe LP 400, dont la posologie a dû être ajustée en raison d'une lithiémie de contrôle réalisée à 6 mois post-opératoire au-dessus de la normale.

Scores aux échelles de passation avant la chirurgie et à 12 mois post-opératoire.

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	40	80
Limitations dues à l'état physique	50	100
Douleurs physiques (BP)	22,5	45
Santé perçue (GH)	25	67
Vitalité (VT)	25	50
Vie et la relation avec les autres (SF)	37,5	75
Limitations dues à l'état psychique (RE)	66,7	100
Santé psychique (MH)	40	64
<i>Score de santé physique</i>	34,4	73
<i>Score de santé mentale</i>	42,3	72,2
Echelle de dépression BDI		
	5	1
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	0	5

Conclusion à 12 mois post opératoire

Bonne efficacité de la reprise chirurgicale (resleeve) avec perte de 44 kilos en 12 mois soit 37 % du poids initial avec maintien d'une tension artérielle normale sans traitement .

Bonne tolérance digestive, mais poursuite du traitement par IPP

Pas de déficit en vitamines ou minéraux

Absence de syndrome inflammatoire évalué de façon exhaustive par la CRP avant et après l'intervention.

Sur le plan psychiatrique, l'évaluation à 12 mois post opératoire a mis en évidence l'absence d'exacerbation du trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation, ainsi que la disparition des compulsions alimentaires et des grignotages, qui étaient réapparues après la première sleeve.

Le traitement thymorégulateur par téralithe LP 400mg a été poursuivi mais la posologie a été ajustée en raison d'une lithiémie de contrôle au-dessus du seuil thérapeutique.

Patiente n°6

Mme B., née le 05/01/1968, opérée d'une sleeve gastrectomie le 23/04/2014 au poids maximum de 105 kg (IMC= 41 kg/m²).

Présentation

Eléments biographiques et mode de vie

Mme C est fille unique. Elle est célibataire et n'a pas d'enfant. Elle travaille comme vendeuse en boulangerie.

La patiente se décrit comme très sédentaire avant la chirurgie ne pratiquant aucune activité physique régulière et limitant au maximum ses déplacements à pied.

Antécédent familiaux

- Somatiques

Obésité chez sa mère et son père

Surpoids et obésité chez de nombreux autres membres de la famille aussi bien du côté paternel que maternel (cousins, oncles et tantes)

- Psychiatrique

Un cousin de côté paternel est suivi et traité pour un trouble bipolaire

Notion de dépression chez une tante maternelle

Histoire de la maladie

Mme B. consulte un psychiatre pour la première fois en 1995, alors âgée de 27 ans, pour un tableau associant une anxiété excessive concernant son avenir (professionnel et sentimental en particulier) et des difficultés à contrôler ses préoccupations, associée à une agitation importante, une irritabilité (perçue de façon notable par son entourage) et des troubles du sommeil à type de difficultés d'endormissement. Ces symptômes évoluant depuis 6 mois, Mme B. consulte un psychiatre de ville qui pose le diagnostic de troubles anxieux généralisés selon les critères du DSM IV-TR. Un travail psychothérapeutique assorti de la prescription d'un antidépresseur sélectif de la recapture de la sérotonine (séropram à 20 mg/j) associé à des anxiolytiques est proposé à la patiente. Après avoir ressentie une amélioration

de sa symptomatologie anxieuse, la patiente a présenté un virage maniaque de l'humeur sous antidépresseur nécessitant une hospitalisation en psychiatrie sur son secteur. L'anamnèse détaillée de la patiente réalisée lors de l'hospitalisation retrouve des antécédents d'épisodes hypomaniaques de quelques jours, pour lesquels la patiente n'a reçu aucun traitement.

Le diagnostic de trouble bipolaire de type I est donc posé lors de cette hospitalisation. Le traitement antidépresseur est arrêté et un traitement thymorégulateur par sels de Lithium est débuté, permettant un amendement rapide de la symptomatologie. Après trois semaines d'hospitalisation, la patiente sort euthymique, sans symptômes résiduels, et reprend un suivi mensuel avec son psychiatre de ville.

Entre 1995 et 2001, la patiente ne présente pas de rechute thymique, elle poursuit ses soins avec une bonne observance, il persiste toutefois des symptômes anxieux pour lesquels la patiente a recours à des traitements anxiolytiques et fait de la relaxation. En 2001, Mme B présente une rechute sur un mode dépressif avec une recrudescence anxieuse importante dans un contexte de rupture de traitement. Elle est de nouveau hospitalisée sur son secteur où le diagnostic d'épisode dépressif majeur sans caractéristique psychotique est posé. Le traitement thymorégulateur par sels de lithium est réintroduit progressivement et associé à la prescription de séroplex 20 mg/j. A nouveau la patiente sort rapidement d'hospitalisation euthymique et sans symptôme résiduel.

Le traitement antidépresseur est poursuivi durant 2 ans, puis arrêté à la demande de la patiente en 2003.

Depuis 2003, la patiente n'a pas présenté de récurrences thymiques mais il persiste des symptômes anxieux d'intensité fluctuante, traités par anxiolytique et thérapie cognitivo-comportementale.

Depuis 2003, la patiente n'a pas été hospitalisée, elle continue son suivi mensuel avec son psychiatre traitant et poursuit son traitement thymorégulateur par sels de lithium.

Par ailleurs Mme B ne présente pas de trouble de la personnalité, pas d'histoire de psycho traumatisme et n'a pas de consommation d'alcool/tabac en cours ou passé.

ATCD somatiques

- Hypothyroïdie substituée par Levothyrox 75 µg/j (hypothyroïdie secondaire à la lithothérapie).
- Comorbidités de l'obésité : Diabète de type 2 découvert en 2011 traité et bien équilibré sous glucophage 500 mg (2cp/j), sans complications micro et macroangiopathique.
- Hypertriglycéridémie

- Syndrome d'apnée du sommeil diagnostiqué lors du bilan préopératoire, nécessitant le port d'un appareillage nocturne.
- Echographie hépatique en faveur d'une hépatomégalie de surcharge avec bilan hépatique normal.
- Arthralgies d'allure mécaniques (gonalgies et lombalgies) nécessitant un recours occasionnel à des antalgiques de pallier 2
- La patiente ne présente pas d'HTA.

Histoire pondérale

Evaluation diététique pré-opératoire

La patiente décrit un surpoids présent dès l'enfance, avec déjà un poids de 75 kg à l'âge de 25 ans (IMC=29kg/m²). Accélération de la prise de poids à partir de 2004, période à laquelle elle est embauchée comme vendeuse en boulangerie (consommation accrue de pâtisseries).

Les différents traitements psychotropes (et en particulier le lithium) ont contribué de façon notable à l'installation de l'obésité.

Mme B. a fait de nombreux régimes en particulier sur les cinq années précédant la chirurgie (rééquilibrage alimentaire accompagné par une diététicienne, régime Weight Watcher) ne lui permettant que des pertes de poids modestes de moins de 5 kilos, toujours suivies d'un rebond pondéral.

Enfin, l'évaluation nutritionnelle pré-opératoire ne retrouve pas de trouble du comportement alimentaire en dehors d'une hyperphagie prandiale. La patiente ne grignote pas et ne décrit pas de compulsions alimentaires.

La patiente, encouragée par ses parents dans sa démarche, s'est dirigée vers un centre de chirurgie bariatrique.

La patiente va alors réaliser tout le parcours pré-chirurgical recommandé par la HAS (voir feuille parcours en annexe).

Evaluation psychiatrique pré-opératoire

Elle a, dans ce cadre, été évaluée par un psychiatre. L'évaluation psychiatrique s'est basée sur un entretien clinique classique associé à un entretien semi structuré à l'aide du Rhode Island Bariatric Surgery Interview.

Cet entretien a permis de retracer les antécédents de la patiente ainsi que son histoire de vie. Mme B. présentait des connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie et ses éventuelles complications ainsi que sur le changement du comportement alimentaire et du style de vie à adopter en post-opératoire.

L'entretien a évalué les facteurs de stress psycho-sociaux et la qualité du soutien socio-familial. Il ne mettait pas en évidence de facteur de stress notable, l'environnement socio-familial étant soutenant et encourageant.

Par ailleurs l'évaluation de l'impact psychosocial de l'obésité a mis en évidence une image corporelle négative avec des difficultés à se mouvoir, à s'habiller et une faible estime de soi.

La recherche de comorbidités psychiatriques a confirmé la présence d'un trouble anxieux comorbide dont le retentissement reste limité et l'absence de conduite addictive, l'absence de trouble du comportement alimentaire invalidant et l'absence de trouble de la personnalité.

Devant la stabilité thymique de la patiente sous six comprimés de téralithe LP 250 mg, ses connaissances satisfaisantes concernant la chirurgie, un étayage familial de bonne qualité et une grande motivation de la patiente à subir l'intervention, sous réserve d'un suivi régulier par son psychiatre traitant, la patiente a reçu l'aval pour bénéficier d'un traitement par chirurgie.

Après un bilan médical, nutritionnel et une évaluation psychologique ainsi qu'une éducation thérapeutique, il a été décidé, en réunion de concertation pluridisciplinaire, d'une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie.

Evolution post-opératoire

La patiente a été opérée d'une sleeve gastrectomie le 23/04/2014 au poids de 105 kg (BMI =41 kg/m²) par laparoscopie à trocart unique. Les suites opératoires ont été simples, le scanner réalisé à J2 était normal, permettant la réalimentation de la patiente.

- **A 3 mois de l'intervention :**

Sur le plan de la perte de poids : le poids est de 98 kg soit une perte de 7 kg en 3 mois soit 7% du poids initial, avec un IMC=38,6 kg/m²

Sur le plan des comorbidités :

Arrêt de la metformine en post opératoire (HbA1c= 5,6% sans traitement à 3 mois)

Sur le plan de la tolérance alimentaire :

Pas de nausées, pas de vomissements, pas de diarrhées, mais un pyrosis fréquent pour lequel un traitement par inxium est prescrit pour une durée de 3 mois.

La patiente tolère tous les aliments mais ne ressent pas bien la satiété. Le TOGD est toutefois sans anomalie.

Sur le plan des carences : la patiente ne prend aucun complément alimentaire. Cliniquement, elle ne présente, à 3 mois de l'intervention, aucun signe de carence vitaminique (en particulier en B1 ou B12)

Sur le plan biologique, absence de carence martiale, d'anémie, de carence en vitamine B1, B9, B12, albuminémie normale à 3 mois.

- A 7 mois de l'intervention

Le poids est de 90 kg soit une perte de 15 kg en 7 mois soit 15% du poids initial (IMC=35,2 kg/m²)

Diabète de type 2 en rémission avec HbA1C à 5,9% sans traitement.

La tolérance alimentaire reste bonne à 7 mois de l'intervention mais la patiente ne ressent pas bien la satiété, expliquant la faible perte de poids. L'inexium est poursuivi devant la persistance du reflux.

- A 13 mois de l'intervention :

Le poids est de 88 kg, soit une perte de poids de 17 kg en 12 mois soit 17% du poids initial avec IMC=34,5 kg/m²

Sur le plan des comorbidités, le diabète de type 2 est toujours en rémission avec une HbA1c=5,3% sans traitement depuis l'intervention.

Rémission du syndrome d'apnée du sommeil confirmé par un examen polysomnographique (arrêt de l'appareillage nocturne)

Amélioration des arthralgies avec diminution de la fréquence de prise des antalgiques.

La tolérance digestive est bonne mais la sensation de satiété reste difficile à percevoir.

Aucun déficit en vitamine ou minéraux.

Toutefois la patiente reste très sédentaire et n'a pas repris d'activité physique depuis sa perte de poids.

Elle se dit satisfaite de l'intervention même, même si elle estime sa perte de poids encore insuffisante. Elle présente toutefois une amélioration de son image corporelle et les gestes du quotidien lui sont facilités.

Au niveau biologique : CRP pré-opératoire (le 18/07/2013 et le 02/04/2013) < 10 mg/l

En post opératoire, la CRP est restée < 10 mg /l (le 17/04/2015 et le 29/10/2014).

Lors de notre entretien en mai 2015 soit à 13 mois après l'intervention, la présentation est soignée, la patiente est de bon contact, elle se dit satisfaite de la chirurgie.

Elle n'a pas été hospitalisée depuis l'intervention et est restée relativement stable depuis l'intervention (pas d'hospitalisation, ni d'augmentation de la fréquence des consultations avec sa psychiatre). Il persiste des symptômes anxieux dont l'intensité n'a pas été modifiée selon la patiente et pour lesquels elle continue à prendre des anxiolytiques de type benzodiazépines et poursuit sa pratique de la relaxation.

Elle ressent effectivement une franche amélioration de sa qualité de vie. Elle est euthymique lors de notre entretien.

Elle poursuit son traitement par téralithe LP 250, dont la posologie a dû être ajustée en raison d'une lithiémie de contrôle post-opératoire au-dessus de la normale.

Résultats aux échelles de passation avant la chirurgie et à 12 mois post-opératoire

Echelle de qualité de vie SF-36 :		
Activité physique (PF) :	50	75
Limitations dues à l'état physique	50	100
Douleurs physiques (BP)	45	77,5
Santé perçue (GH)	21	66
Vitalité (VT)	35	68
Vie et la relation avec les autres (SF)	37,5	62,5
Limitations dues à l'état psychique (RE)	100	100
Santé psychique (MH)	56	68
<i>Score de santé physique</i>	41,5	79
<i>Score de santé mentale</i>	57,1	74
Echelle de dépression BDI		
	5	0
Echelle de manie de Young (YMRS)		
	0	4

Conclusion à 12 mois post opératoire

Efficacité relative de la chirurgie sur la perte de poids avec perte de 17 kilos en 12 mois soit 17% du poids initial, qui peut être expliquée par la difficulté à percevoir la satiété.

Amélioration nette des comorbidités somatiques avec rémission du diabète de type 2, du syndrome d'apnée du sommeil et amélioration des douleurs articulaires.

Bonne tolérance digestive avec cependant poursuite du traitement par IPP.

Pas de déficit en vitamines ou minéraux.

Absence de syndrome inflammatoire évalué de façon exhaustive par la CRP avant et après l'intervention.

Sur le plan psychiatrique, l'évaluation à 12 mois post opératoire a mis en évidence l'absence d'exacerbation du trouble entre la date de l'intervention et la date d'évaluation, la persistance de symptômes anxieux traités par anxiolytiques et relaxation.

Le traitement thymorégulateur par téralithe LP 250 mg a été poursuivi mais la posologie a été ajustée en raison d'une lithiémie de contrôle au-dessus du seuil thérapeutique.

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS

Les résultats de notre étude de cas sont illustrés dans les tableaux 1 à 5

Caractéristiques des patients en pré-opératoire :

Sur les 394 patients admis dans le circuit de la chirurgie de l'obésité à l'hôpital Antoine Béclère entre janvier 2013 et janvier 2014, 9 patients présentaient un trouble Bipolaire soit 2,3%. Une patiente a refusé l'intervention car elle a préféré poursuivre un régime alimentaire qui lui paraissait efficace puis a été perdu de vue, et 2 patients ont été récusés pour instabilité de leur pathologie psychiatrique. Par conséquent notre étude cas a porté sur 6 patients bipolaires ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie après un avis favorable (incluant l'avis psychiatrique) émis en réunion pluridisciplinaire.

Les 6 patients étaient tous des femmes d'origine caucasiennes, âgées de 33 à 60 ans (âge moyen 48 ans), présentant un obésité morbide avec un IMC variant de 41 à 44,7 Kg/m² (IMC et poids moyens respectifs de 43,5 Kg/m² et 119,7 kg). Sur le plan somatique, toutes les patientes présentaient des douleurs articulaires ainsi que des signes en faveur d'une stéatose hépatique sur l'échographie abdominale. 50% présentaient un SAS appareillé et le 1/3 étaient traitées pour un DT2 ou une HTA. La CRP était élevée (>10 mg/l) chez la moitié des patientes, cependant le fait que le seuil soit établi à 10 mg/l ne permet pas de détecter chez les autres patientes une inflammation chronique de bas grade évaluée par une CRP >2 mg/l.

Sur le plan psychiatrique, aucune patiente n'a été hospitalisée pour raison psychiatrique dans l'année qui a précédé l'évaluation pré-op. Elles étaient toutes sous traitement pharmacologique au moment de l'intervention (les 6 patientes étaient traitées par thymorégulateur - divalprorate de sodium ou sels de lithium- et une patiente prenait un antidépresseur en traitement adjuvant), une patiente présentait un trouble anxieux comorbide traités par anxiolytiques, deux patientes pressentaient des antécédents de tentatives de suicide, une patiente présentait un

antécédent d'abus de substance (cocaïne et cannabis) et enfin trois patientes présentaient un trouble du comportement alimentaire à type de BED. Des données sous forme de « score » évaluant leur qualité de vie (SF36), leur état maniaque (YMRS) ou dépressif (BDI) étaient également disponibles en période pré-opératoire.

Evolution des caractéristiques en post-opératoire :

Les données sur la perte de poids, l'évolution somatique et psychiatrique étaient disponibles chez 100% des patientes à plus d'un an de la chirurgie (durée de suivi moyenne de 13 mois).

Les patientes ont perdu de 17 à 57 kg entre 12 et 15 mois post-opératoire (moyenne 39,3 kg) soit de 17 à 46% du poids initial (moyenne de 32,8%). Tous les patientes sont sorties de l'obésité sévère ou morbide : trois ne présentaient plus qu'une obésité simple, deux un simple surpoids et une patiente avait retrouvé un poids normal. L'IMC a baissé de 14,2 Kg/m² en moyenne pour se situer à 29,3 Kg/m². Ceci représente 76% de PEP en moyenne (perte d'excès de poids).

Sur le plan somatique, toutes les patientes ont bénéficié d'une rémission du DT2, de l'HTA (arrêt des traitements) et du SAS (arrêt de l'appareillage) ainsi qu'une nette amélioration des arthralgies et des signes échographiques évocateurs d'une stéatose hépatique. La CRP a diminué chez les 3 patientes où la mesure était possible, chez les 3 autres patientes le seuil du laboratoire n'était pas suffisamment précis pour détecter une éventuelle variation.

Sur le plan psychiatrique, aucune décompensation maniaque ou dépressive ayant nécessité une hospitalisation n'est à déplorer, les traitements médicamenteux ont évolué de manière différente pour chaque patiente, deux patientes ont nécessité un ajustement thérapeutique avec baisse de la posologie de théralithe, guidée par les dosages de lithiémies, les 3 patientes traitées par depokote n'ont pas nécessité d'ajustement thérapeutique. Le trouble anxieux présenté par une patiente persistait et les traitements anxiolytiques étaient poursuivis, même si aucune échelle n'est venue évaluée de manière objective l'évolution du trouble. Les TCA sous forme de BED ont disparu chez les 3 patientes présentant un tel trouble en préopératoire, aucune idée suicidaire ou d'addiction à une substance licite ou illicite n'a été relevée (ou accentuée). Le score de qualité de vie SF36 avait évolué de manière très favorable chez l'ensemble des patientes, aussi bien concernant le score de santé physique que le score de santé mentale. Les scores de dépression et d'hypomanie (BDI et YMRS) ont été faiblement modifiés dans la mesure où aucune patiente ne présentait de symptômes maniaques en préopératoire et que 4 des 6 patientes présentaient un score BDI reflétant un syndrome dépressif d'intensité légère. Une tendance à l'amélioration des symptômes dépressifs, reflétée par l'amélioration des scores BDI semble toutefois se dégager.

Tableau 1 : Evolution pondérale des patientes

Evolution pondérale des patientes									
patients	age	Suivi (m)	poids				IMC		
			avant	après	différence	% perte	avant	après	différence
1	46	14	129	91	38	30	44,7	31,5	13,2
2	60	12	106	70	36	34	42,5	28	14,5
3	35	15	126	69	57	46	44,6	24,5	20,1
4	67	12	133	89	44	33	45,5	30,5	15
5	33	12	119	75	44	37	42,6	27	15,6
6	47	13	105	88	17	17	41	34,5	6,5
moyenne	48	13	119,7	80,3	39,3	32,8	43,5	27,7	14,2

Tableau 2 : Evolution des comorbidités somatiques

Evolution des co-morbidités somatiques														
patients	age	Suivi (m)	pré-op						post-op					
			SAS	DT2	SH	dys	HTA	DA	SAS	DT2	SH	dys	HTA	DA
1	46	14	OUI	NON	OUI	NON	NON	mod	NON	NON	NON	NON	NON	leg
2	60	12	OUI	NON	OUI	NON	NON	mod	NON	NON	OUI	NON	NON	abs
3	35	15	NON	NON	OUI	NON	OUI	leg	NON	NON	OUI	NON	NON	abs
4	67	12	NON	OUI	OUI	NON	OUI	sev	NON	NON	NON	NON	NON	leg
5	33	12	NON	NON	OUI	NON	OUI	abs	NON	NON	NON	NON	NON	abs
6	47	13	OUI	OUI	OUI	NON	NON	mod	NON	NON	OUI	NON	NON	leg
moyenne	48	13												

SAS = syndrome d'apnée du sommeil

DT2= diabète de type 2

SH= stéatose hépatique à l'échographie

Dys= dyslipidémie

HTA= hypertension artérielle

DA= douleurs articulaires

Mod= modéré ; leg=legère, abs= absence

Tableau 3 : Evolution des comorbidités psychiatriques

Evolution des comorbidités psychiatriques										
patients	âge	Suivi (m)	pré-op				post-op			
			TA	TCA	AS	TP	TA	TCA	AS	TP
1	46	14	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON
2	60	12	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
3	35	15	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON
4	67	12	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON
5	33	12	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON
6	47	13	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	NON	NON
moyenne	48	13								

TA= troubles anxieux

TCA = troubles du comportement alimentaire (BED)

AS= abus de substance ou addiction en cours

TP= troubles de la personnalité

Tableau 4 : Evolution des scores aux échelles de passation

Evolution des scores aux échelles de passation										
patients	âge	suivi (m)	pré-op				post-op			
			SF36		YMRS	BDI	SF36		YMRS	BDI
			SSP	SSM			SSP	SSM		
1	46	14	37,75	45,75	3	3	79	65	3	3
2	60	12	52,4	61,4	0	3	82,5	78,6	3	3
3	35	15	28,4	36,9	0	7	62,8	75	4	1
4	67	12	48,6	57,1	0	4	78,7	74,6	2	3
5	33	12	34,4	42,3	0	5	73	72,2	5	1
6	47	13	41,5	57,1	0	5	79	74	4	0
moyenne	48	13	40,5	50,1	0,5	4,5	75,8	73,3	3,5	1,83

SF36= Qualité de vie

SSP= score de santé physique

SSM= score de santé mentale

YMRS= Young Mania rating scale

BDI= Beck Depression Inventory

Tableau 5 : Evolution de la CRP en mg/L

Evolution de la CRP en mg/l				
patients	age	suivi(m)	pré-op	post-op
			>10	>10
1	46	14	OUI	NON
2	60	12	NON	NON
3	35	15	OUI	NON
4	67	12	OUI	NON
5	33	12	NON	NON
6	47	13	NON	NON
moyenne	48	13		

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Dans notre étude, les patientes obèses bipolaires ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie ont perdu en moyenne 32,8% de leur poids initial ou 76% PEP après plus d'un an de suivi, soit un succès équivalant à celui rapporté dans la population bariatrique générale (20). Sur le plan somatique, on observe une amélioration voire une rémission de leurs troubles somatiques (HTA, DT2, SAS, stéatose hépatique, arthralgies) et sur le plan psychiatrique, aucune décompensation ayant nécessité une hospitalisation n'a été déplorée. De plus les scores de qualité de vie et dépression se sont améliorés.

13.1 COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE :

13.1.1 Sur la perte de poids :

Nos résultats contrastent avec ceux de Semanscin-Doer et al. [910] qui ont trouvé que les patients avec un antécédent de troubles de l'humeur ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie ont perdu moins de poids à 1 an post-op que ceux sans antécédents psychiatriques (37, 8% PEP vs 47, 2% PEP), ce résultat décevant étant due exclusivement au sous-groupe de patients bipolaires. Cependant les auteurs reconnaissent que leurs résultats sont limités par le faible échantillon de bipolaire (n=6), par le manque d'évaluation pré-op structurée (simple questionnaire) et par la particularité de la population de super-obèse (IMC de 60, 3 Kg/m²) dont les troubles psychiatriques sont connus pour être plus sévères et moins bien stabilisés [910]. Malgré tout, ils estiment que les bipolaires ont bénéficiés d'une perte de poids suffisamment importante pour espérer un impact positif sur la santé.

Par contre nos résultats sont en accord avec les 3 autres études de la littérature ayant évalué l'effet d'une chirurgie bariatrique chez le patient bipolaire à plus d'un an post-opératoire :

Pour Steinmann et al. [913] les patients bipolaires (IMC moyen de 50 Kg/m²) ayant bénéficié d'un by-pass gastrique ont perdu à 1 an 37,75% de leur poids initial soit une perte similaire à ceux présentant une dépression unipolaire ou sans antécédents psychiatriques. L'étude de Fuchs et al. [26] montre de la même manière

que les bipolaires (IMC moyen de 47,5 Kg/m²) ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie ont perdu autant de poids que les autres patients psychiatriques ou indemne de troubles psychiatriques. Enfin dans une étude ouverte de Shelby et al. [1000], des patients bipolaires (IMC moyen de 46,5 Kg/m²) opérés et suivi pendant deux ans en moyenne ont perdu 29,4% de leur poids initial ou 63,8% PEP, des résultats similaires à la population bariatrique générale.

Ces études fournissent des résultats préliminaires encourageants sur le fait que les patients bipolaires peuvent espérer une perte de poids après by-pass gastrique ou sleeve gastrectomie aussi importante que le reste la population bariatrique.

Cependant le nombre de patients suivi à plus d'un an étant très limité (séries de 1 à 15 patients), ces résultats nécessitent confirmation par des études incluant un grand nombre de patients bipolaires d'autant plus que le taux d'attrition après un an de suivi est d'environ 50%.

13.1.2 Sur le plan somatique :

Aucune des études menées chez les bipolaires, à part notre étude de cas, n'a évalué l'aspect somatique de la perte de poids après chirurgie même si les auteurs sous-entendent, par analogie aux études sur la chirurgie bariatrique, que les bénéfices sont très probables. Cependant, si l'efficacité de la chirurgie n'est plus à prouver sur l'amélioration des co-morbidités mécaniques ou métaboliques [1015], il faut garder en tête que les bipolaires présentent ces pathologies à un âge plus jeune et à un poids inférieur à ceux de la population générale [5,48]. Par conséquent une évaluation spécifique chez les bipolaires est nécessaire afin de déterminer l'amplitude de ces améliorations et leur impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Notre étude semble en tout cas témoigner des bénéfices somatiques chez le bipolaire

13.1.3 Sur le plan psychiatrique :

Le risque d'une décompensation psychiatrique ayant nécessité une hospitalisation n'est pas majorée chez nos patients, ce qui va dans le sens des 2 seules études menées sur le sujet. Dans l'étude de Shelby et al. [1000], seul 1 patient (sur les 7 bipolaires inclus) a nécessité une hospitalisation pour décompensation maniaque avec idées suicidaires. L'absence d'un groupe contrôle ne permet pas de dire si ce taux d'hospitalisation de 14% (1 patient sur 7) était lié ou non à la chirurgie d'autant plus que le patient a décompensé 3 ans après son by-pass. Seule l'étude d'Ahmed et al. [915] a inclus un groupe contrôle. Elle regroupe 144 bipolaires opérés et appareillés à 1440 obèses bipolaires éligibles à la chirurgie (mais ne désirant pas se faire opérée). Aucune différence significative n'est retrouvée entre les 2 groupes concernant une hospitalisation pour raisons psychiatriques ou sur la fréquence des consultations externes à 1 ou 2 ans de la chirurgie. Ces études n'excluent pas le fait qu'un bipolaire puisse décompenser en post-opératoire mais semblent indiquer un taux de décompensation similaire à la population non opérée.

Ces résultats encourageants ne sont pas généralisable à l'ensemble des patients bipolaires obèses, car seuls sont inclus dans ces études des bipolaires

stables c'est-à-dire sans aucune hospitalisation psychiatrique depuis plus d'un an, et asymptomatiques sur le plan de l'humeur. Or comme le rappelle l'étude de Shelby et al. [1000] les fluctuations thymiques, essentiellement sur versant dépressif, sont omniprésentes au courant de la vie d'un bipolaire [35] sans pour autant nécessiter une hospitalisation. Ecarter de la chirurgie les patients présentant des symptômes dépressifs, ce qui le plus souvent le cas lors de l'évaluation pré-opératoire [26], reviendrait donc à exclure la majorité des bipolaires.

Pourtant les données rassurantes issues des études sur la dépression unipolaire sont primordiales pour appréhender les conséquences de la chirurgie sur la population bipolaire puisque ces derniers possèdent des dysfonctionnements communs à ceux décrits dans la dépression unipolaire [1000,912]. En effet la grande majorité de ces études [910,913,916] montrent une perte de poids aussi remarquable suite à la chirurgie chez les patients déprimés (même sévères) que chez les contrôles avec de surcroît une nette amélioration des symptômes, puisque le nombre de déprimés (score BDI >15 ou HAD >8) est divisés par 2 ou 3 à 1 an de la chirurgie [916,922,921] avec des scores favorables qui persistent à 10 ans [920,921]. Ces données ne dispensent pas d'une évaluation spécifique de la dépression bipolaire, mais indiquent qu'il est probable que la chirurgie améliore de manière similaire les symptômes et/ou l'évolution de la dépression bipolaire [811] et que son diagnostic en pré-opératoire ne devrait pas être un frein à la chirurgie. Cela étant, la résurgence des symptômes n'étant pas rare en post-opératoire [26], le suivi plus rigoureux en post-opératoire s'impose au dépend d'un avis défavorable à la chirurgie. Notre étude est la seule à avoir établi un score de dépression pour nos patients bipolaires avant la chirurgie et semble en accord avec les résultats sur la dépression unipolaire avec une amélioration des scores à 1 an de la chirurgie.

Enfin, si les études post-sleeve gastrectomie sur la qualité de vie [862], les TCA [[925], le risque de suicide [977,978], d'addiction à l'alcool [986] ou encore de malabsorption des médicaments [988,994] sont loin de justifier les craintes suscitées chez les psychiatres et psychologues, des études spécifiques chez les bipolaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats rassurants. Notre étude montre une issue favorable sur les TCA et la qualité de vie chez les patients.

13.2 LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude présente plusieurs limites :

- **Le nombre de patients étudié est très faible** (n=6) malgré l'inclusion de tous les patients admis dans le circuit de la chirurgie entre janvier 2013 et janvier 2104 (n=9) ce qui restreint l'évaluation statistique à un simple calcul de moyennes non ajustées. Etant donné que 394 patients ont été admis dans le circuit de l'obésité cette même année, ce nombre relativement faible de patients bipolaires (retrouvé dans toutes les études) reflète en partie l'hésitation des psychiatres à adresser leurs patients bipolaires obèses pour une prise en charge chirurgicale [913]. Les résultats préliminaires encourageants pourraient inciter les psychiatres à mieux considérer la chirurgie dans la prise en charge de leur patient et permettrait par la même de mener des études à plus grande échelle.

- **Notre étude est limitée également à une population très homogène de bipolaires stables** et asymptomatiques au moment de l'opération et exclus la possibilité de généraliser les résultats à la population bipolaire obèse qui sont souvent symptomatiques. La présence de symptômes (ex : score BDI élevé) ne devrait pas contre indiquer à la chirurgie mais augmenter la vigilance en post-opératoire.
- **Enfin notre durée de suivi à 13 mois est insuffisant pour évaluer pleinement l'effet de la chirurgie** car l'arrêt de la perte de poids s'établit en moyenne entre 18 et 24 mois après chirurgie. Cela étant, il a été montré qu'une perte de poids rapide en post-opératoire supérieure à 20 kg est un marqueur de réussite à long terme, ce qui est le cas de tous nos patients.

13.3 INTERETS DE L'ETUDE

Par contre, notre étude présente des aspects positifs. Elle est la première à bénéficier d'un taux de suivi de 100%, de l'inclusion exclusive de bipolaires ayant bénéficié d'une sleeve gastrectomie, d'une évaluation des comorbidités somatiques et de la CRP ainsi que d'informations plus détaillées sur les changements psychiatriques par des scores sur la qualité de vie et l'humeur. Ces aspects positifs ne suffisent pas à compenser le faible échantillon de patients mais suggère une fois de plus que la prise en charge de l'obèse bipolaire par sleeve gastrectomie est une option prometteuse qui mérite confirmation par des études à plus grande échelle.

13.4 CETTE REVUE COMPARATIVE PERMET –ELLE DE DEGAGER LE MECANISME D'ACTION DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE ?

Plusieurs raisons sont susceptibles de freiner voir d'empêcher la perte de poids chez le bipolaire obèse après chirurgie bariatrique et d'augmenter les risques de décompensation. Les antipsychotiques et thymorégulateurs sont associés à une prise de poids importante [1000] et l'instabilité thymique rendrait les bipolaires moins observants aux recommandations [913]. Mais le fait que la majorité des études apportent la preuve du contraire souligne la complexité de la relation entre bipolarité et obésité. Le mécanisme d'action sous-jacent aux bénéfices de la sleeve gastrectomie sont nombreux et puissants, et impliquent entre autre **une modification significative des hormones de la faim** (ghréline) et de la satiété (leptine) [845,846] ainsi qu'une **repopulation favorable du microbiote intestinal** [809,810]. Mais c'est surtout **l'inflammation** et la **neuroinflammation** qui semblent au cœur de cette relation bidirectionnelle entre bipolarité /obésité. L'amélioration du profil inflammatoire de l'obésité, bien décrite après perte de poids importante, serait donc un des mécanismes majeurs des bénéfices de la sleeve gastrectomie, mais aucune des études précitées n'a cherché à le démontrer. Par contre le fait que l'amélioration des troubles de l'humeur soit significativement corrélée à l'amélioration du profil inflammatoire a été démontré aussi bien après perte de poids [811,812] qu'après la prise d'anti-inflammatoires dans une métaanalyse d'études randomisées et

contrôlées récente. Dans notre étude de cas la CRP a bien diminué chez les patients en post-opératoire mais l'évaluation de ce paramètre sous forme qualitative ne nous permet pas de le corréliser aux scores d'évolution de l'humeur. Par ailleurs comme nous l'avons déjà mentionné, les scores reflétaient une quasi-euthymie en période pré et post opératoire. Cette théorie inflammatoire nécessite d'être confirmée chez le bipolaire dans les études à venir.

CONCLUSION

Les résultats émanant de notre thèse indiquent que le rapport bénéfice/risque à plus d'un an d'une sleeve gastrectomie est en faveur de l'obèse bipolaire. Ces conclusions pourraient avoir un écho favorable auprès des professionnels de santé puisque l'obésité chez le bipolaire, dont la prévalence est deux fois supérieure à la population générale, contribue aussi bien au risque de mortalité cardiovasculaire qu'à l'aggravation de la composante psychiatrique et à la détérioration de la qualité de vie. La réticence des psychiatres à orienter les patients vers la chirurgie, associée à un taux d'inéligibilité élevé lors de l'évaluation préopératoire, laisse une majorité de patients sans alternative devant l'échec cuisant de la prise en charge hygiéno-diététique. Notre travail suggère que les antécédents d'un trouble psychiatrique sévère tel que la maladie bipolaire est compatible avec une perte de poids importante associée à une stabilisation voire une amélioration de plusieurs composantes somatiques et psychiatriques après sleeve gastrectomie. Ceci vient conforter notre hypothèse selon laquelle le traitement de la maladie bipolaire chez l'obèse est indissociable d'une prise en charge efficace de son excès pondéral.

Par ailleurs, suite à l'étude cas et surtout à une revue exhaustive de la littérature scientifique, il est possible d'émettre des recommandations que l'on a illustré sous forme d'algorithme avec le niveau de preuve associé à chaque étape de la prise en charge (annexe 2).

Enfin cette thèse permet également de soulever des interrogations importantes pour les recherches à venir qui devront répondre aux questions suivantes :

- 1) **Des études à plus long terme (plus de 2 ans) et à plus grande échelle confirmeront-elle ce rapport bénéfice/ risque en faveur du bipolaire obèse après sleeve gastrectomie ?**
- 2) Les études actuelles se limitent à des patients stables et asymptomatiques. La présence de symptômes actifs de dépression, de TCA, d'antécédents de tentatives de suicide ou de troubles cognitifs ont, contre toute attente, une évolution neutre ou favorable après sleeve gastrectomie. Ces données encourageantes devraient être pris en compte dans le recrutement des patients bipolaires en pré-opératoire afin qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier de la chirurgie. Par conséquent, **l'évolution d'une dépression active ou de comorbidités neuropsychiatriques présentent en pré-opératoire est-elle favorable après sleeve gastrectomie ?**
- 3) **L'amélioration des marqueurs de l'inflammation sont-ils corrélés à l'amélioration de l'humeur ou de certaines comorbidités du bipolaire obèse ?**

Nous avons donc établi un protocole de recherche détaillé qui devrait donc combler certaines lacunes des études existantes et répondre à certaines interrogations sur le rapport bénéfice/risque de la sleeve gastrectomie chez le bipolaire obèse (annexe 3).

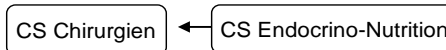
ANNEXES

Annexe 1 : Chemin clinique de prise en charge chirurgicale de l'obésité



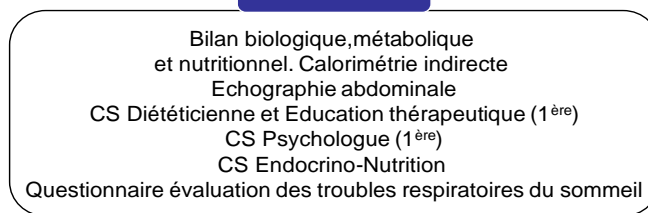
Chemin clinique de prise en charge chirurgicale de l'obésité

1^{ère} visite

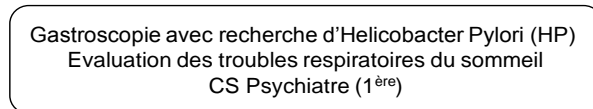


Hôpital De Jour

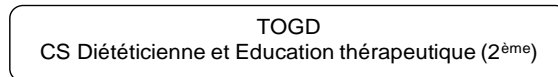
1^{er} mois



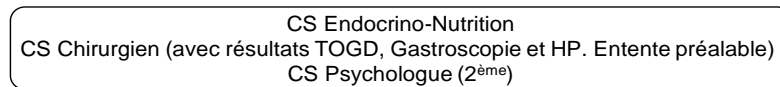
2^{ème} mois



3^{ème} mois

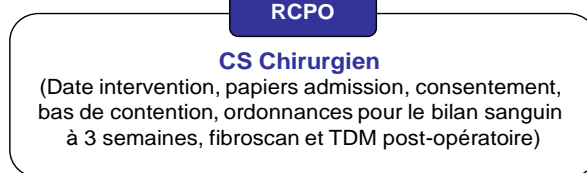


4^{ème} mois

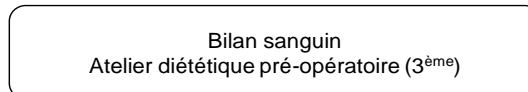


RCPO

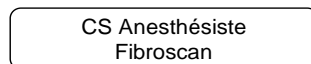
6^{ème} mois



3 semaines
avant l'intervention

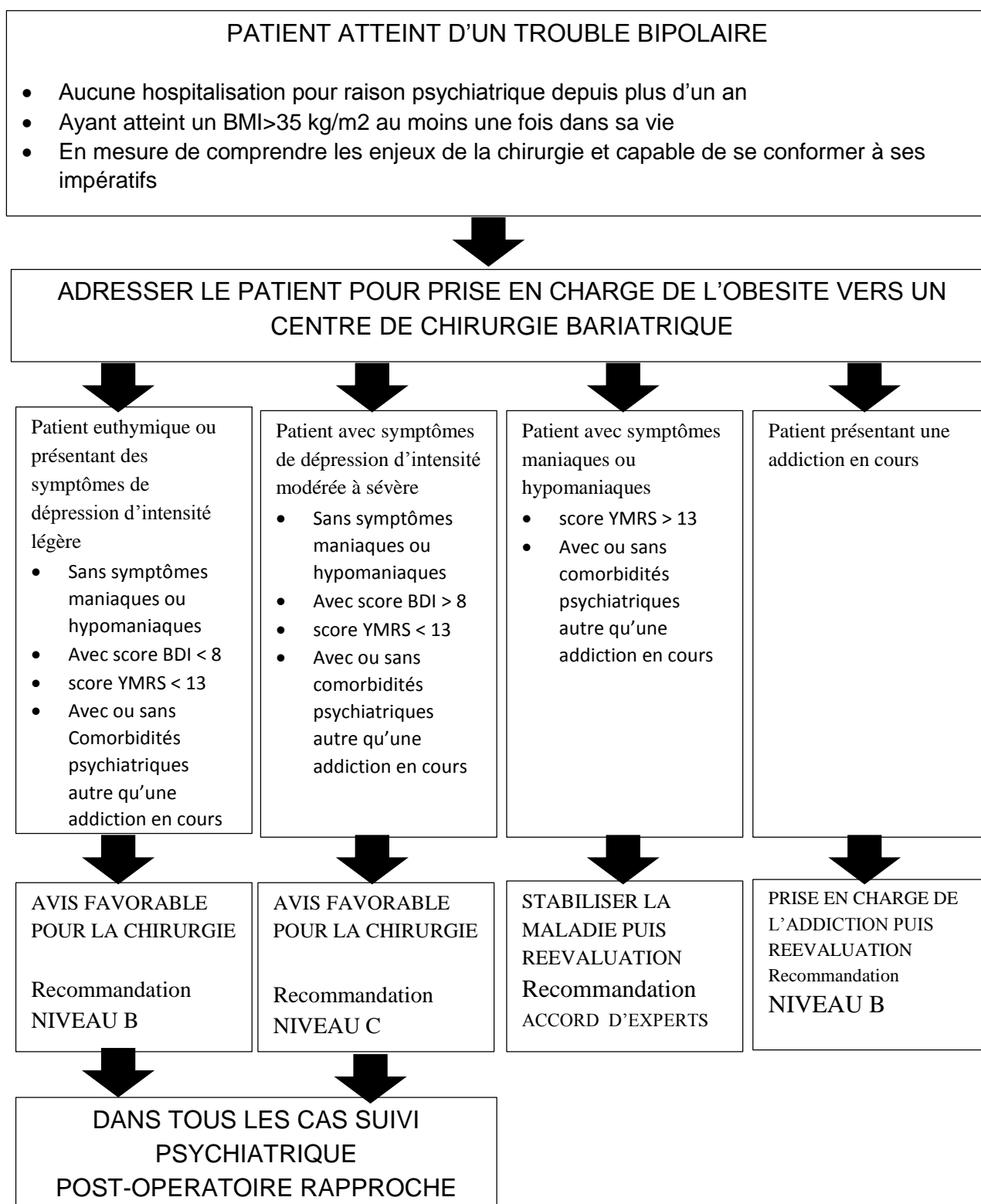


15 jours
avant l'intervention



Intervention Chirurgicale

Annexe 2 : recommandations sur la prise en charge du patient obèse bipolaire



Niveau de recommandation de grade A : fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve comme des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées (niveau de preuve 1) ;

Niveau de recommandation de grade B : fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte (niveau de preuve 2) ;

Niveau de recommandation de grade C : fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).

Annexe 3: Protocole d'étude

Intérêt de la chirurgie bariatrique chez l'obèse bipolaire sévère :

Objectif principal :

Montrer la supériorité d'une prise en charge de l'obésité sévère par chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie chez des patients atteints d'un trouble bipolaire comparé à une prise en charge diététique classique par règles hygiéno-diététiques.

Critères d'évaluations principaux (en lien avec l'objectif principal) :

Nombres d'hospitalisations en psychiatrie à 1, 2 et 3 ans dans chaque groupe

Pourcentage de réduction de l'excès pondéral à 1, 2 et 3 ans dans chaque groupe

Critères d'évaluation secondaires :

Au niveau somatique :

Le contrôle des principales comorbidités somatiques (HTA, diabète de type 2, SAS, dyslipidémie, cytolysse hépatique) à 1, 2 et 3 ans

Au niveau neuro- psychiatrique :

Evolution des fonctions cognitive à l'inclusion et à 3 ans

L'évolution des principales comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire (TCA, trouble anxieux, abus de substance) diagnostiquées selon les critères du DSMIV-TR

Evolution des scores de dépression et d'hypomanie à 1, 2 et 3 ans évalués respectivement par les scores BDI et YMRS

Evaluation de la qualité de vie à 1, 2 et 3 ans évalué par le SF-36

AU niveau inflammatoire :

Corrélation entre le statut inflammatoire évaluée par la concentration sérique en CRP, TNF alpha et IL 6 dosée à l'inclusion, 1,2 et 3 ans et l'évolution des scores d'hypomanie et de dépression.

Population d'étude

Critères d'inclusion :

Patient âgé de 18 à 65 ans

Patient ayant reçu un diagnostic de trouble bipolaire (selon les critères DSM IV-TR)

IMC > 40 kg/m² ou bien IMC > 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité en échec d'une prise en charge diététique et comportementale bien conduite pendant 6 mois

Patient en mesure de comprendre les enjeux de la chirurgie et de se conformer à ses impératifs

Consentement éclairé et signé

Critères de non inclusion :

Addiction en cours au moment de l'évaluation

Maladie bipolaire non stabilisée, définie par la présence d'une ou plusieurs hospitalisation l'année précédant l'inclusion

Patients présentant des symptômes maniaques ou hypomaniaques (Score d'hypomanie évaluée par l'échelle YMRS supérieur à 13)

Plan expérimental :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, ouverte, multicentrique avec groupe contrôle d'une durée de 3 ans.

Déroulement de l'étude :

Les patients seront recrutés lors d'une consultation de suivi externe auprès de leur psychiatre traitant, dans un service de psychiatrie participant au protocole. Des informations concernant les différents types de prise en charge de leur obésité leur seront exposés, les patients seront alors adressés soit vers un centre de chirurgie soit vers un nutritionniste/diététicien participant à l'étude.

L'évaluation psychiatrique et la passation des différentes échelles neuropsychiatriques seront réalisées par le psychiatre, de même que le recueil du consentement du patient.

Les patients du groupe chirurgie seront adressés vers un médecin nutritionniste qui réalisera le bilan d'inclusion. L'état nutritionnel, les paramètres anthropométriques, l'évaluation des comorbidités (guidé au besoin par des examens complémentaires) seront évalués à 3 mois, 6 mois, un an, deux et trois ans. Un bilan biologique avec dosage des 3 marqueurs inflammatoires (CRP hs, IL 6 et TNF alpha) sera effectué.

Le bras chirurgie bénéficiera du suivi pré et post opératoire selon les recommandations en vigueur.

Pour le groupe contrôle, les bilans seront réalisés par le médecin nutritionniste suivant le patient à 3 mois, 6 mois, un an, deux et trois ans .

Durée de participation de chaque patient : 3 ans

Nombre de patients nécessaires : 30 patients inclus dans le bras chirurgie et 100 inclus dans le groupe contrôle.

Bénéfices attendus : encourager la chirurgie de l'obésité chez les patients atteints d'un trouble bipolaire stable, mais pas forcément euthymique ni dépourvu de comorbidités neuro psychiatriques autre qu'une addiction en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liu CS, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre RS . Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects .*Adv Ther.* 2013 Nov;30(11):987-1006. Review.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, 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;68(3):241-51
3. Sportiche S, Nieto I, Lépine JP. Troubles bipolaires [dossier]. Les données épidémiologiques et médicoéconomiques. *Concours Méd* 2011;133(7):520-2.
4. Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry.*2009
5. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60(2):147-56.
6. IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012 Feb;14(1):6-18. Review.
7. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C . The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):387-95.
8. Rosenblatt JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS .Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Aug 4;53:23-34.. Review.
9. Castanon N, Lasselín J, Capuron L. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 May 15;5:74. Review.
10. Soczynska JK¹, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Liauw SS, Alsuwaidan M, Yim CY, McIntyre RS. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med.* 2011 Jun;13(2):93-116.
11. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006;5(3):192–9.
12. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):179–87.
13. Millen BE et al. 2013 American Heart Association/American College of Cardiology/the Obesity Society Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: implications and new opportunities for registered dietitian nutritionists. *J Acad Nutr Diet.* (2014)
14. Diamantis T et al. Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* (2014)
15. Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Szromek A, Zahorska-Markiewicz B. Changes of systemic microinflammation after weight loss and regain — a five-year follow up study. *Endokrynol Pol* 2012;63(6):432–8.
16. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, Zucker JD, Doré J, Clément K Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and

- associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul;98(1):16-24.
17. Steinmann WC¹, Suttmoeller K, Chitima-Matsiga R, Nagam N, Suttmoeller NR, Halstenson NA. Bariatric surgery: 1-year weight loss outcomes in patients with bipolar and other psychiatric disorders. *Obes Surg.* 2011 Sep;21(9):1323-9..
 18. White MA, Kalarchian MA, Levine MD, Masheb RM, Marcus MD, Grilo CM. Prognostic Significance of Depressive Symptoms on Weight Loss and Psychosocial Outcomes Following Gastric Bypass Surgery: A Prospective 24-Month Follow-Up Study. *Obes Surg.* 2015 Feb 27
 19. Matini D, Ghanbari Jolfaei A, Pazouki A, Pishgahroudsari M, Ehtesham M The comparison of severity and prevalence of major depressive disorder, general anxiety disorder and eating disorders before and after bariatric surgery. *Med J Islam Repub Iran.* 2014 Oct 8;28:109.
 20. Ahmed AT, Warton EM, Schaefer CA, Shen L, McIntyre RS. The effect of bariatric surgery on psychiatric course among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013 Nov;15(7):753-63.
 21. Ahmed AT, Blair TR, McIntyre RS Surgical treatment of morbid obesity among patients with bipolar disorder: a research agenda. *Adv Ther.* 2011 May;28(5):389-400. Review.
 22. Amorim AC, Souza AF, Nascimento AL, Maio R, Burgos MG. Use of alcohol before and after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2015 Jan-Feb;42(1):3-8.
 23. Wee CC, Mukamal KJ, Huskey KW, Davis RB, Colten ME, Bolcic-Jankovic D, Apovian CM, Jones DB, Blackburn GL. High-risk alcohol use after weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 May-Jun;10(3):508-13.
 24. Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, Apers JA, Emous M, Totté ER, Wilffert B, van Roon EN. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg.* 2013 Jun;23(6):819-25.Review.
 25. Emery CF, Fondow MD, Schneider CM, Christofi FL, Hunt C, Busby AK, Needleman BJ, Melvin WS, Elsayed-Awad HM. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. *Obes Surg.* 2007 Jun;17(6):759-63.
 26. Fuchs HF, Laughter V, Harnsberger CR, Broderick RC, Berducci M, DuCoin C, Langert J, Sandler BJ, Jacobsen GR, Perry W, Horgan S. Patients with psychiatric comorbidity can safely undergo bariatric surgery with equivalent success. *Surg Endosc.* 2015 Apr 7.
 27. Gillhoff K, Gaab J, Emini L, Maroni C, Tholuck J, Greil W. Effects of a multimodal lifestyle intervention on body mass index in patients with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(5)
 28. Gallo AS, Berducci MA, Nijhawan S, Nino DF, Broderick RC, Harnsberger CR, Lazar S. Alcohol metabolism is not affected by sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2015 May;29(5):1088-93.
 29. Marsk R, Näslund E, Freedman J, Tynelius P, Rasmussen F. Bariatric surgery reduces mortality in Swedish men. *Br J Surg.* 2010 Jun;97(6):877-83.
 30. Zhang C, Yuan Y, Qiu C, Zhang W. A meta-analysis of 2-year effect after surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. *Obes Surg.* 2014 Sep;24(9):
 31. DSM-IV TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson ; 2004
 32. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. *L'Encéphale.* déc 2007;33:187 - 191.
 33. DSM 5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson, 2015
 34. 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;163(2):217-24.
 35. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997;170:205-28.

36. Bellivier F. Troubles bipolaires [dossier]. Dépistage précoce : rechercher les indices de bipolarité. *Concours Méd* 2011;133(7):531-2.
37. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.
38. 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.
39. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Schärer LO, Kleindienst N, Forsthoff A, Matzner N, Walser S, Walden J. The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres *Neuropsychobiology*. 2002;46 Suppl 1:2-9.
40. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):437-52.
41. Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press. New York; 2007. 288 p.
42. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jun;66(6):693-704. Review
43. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997 Mar;170:205-28
44. Schaffer A, Sinyor M, Reis C, Goldstein BI, Levitt AJ. Suicide in bipolar disorder: characteristics and subgroups. *Bipolar Disord*. 2014 Nov;16(7):732-40
45. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. déc 2009;167(10):793- 795.
46. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. sept 2011;131(1-3):101- 104.
47. Zaghib K, Milhiet V, Jamain S, Bellivier F. Santé physique et troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. févr 2012;170(1):56- 61
48. Chauvet-Gélinier J-C, Gaubil I, Kaladjian A, Bonin B. Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques. *L'Encéphale*. déc 2012;38:S167- S172.
49. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. mars 2001;158(3):420- 426.
50. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, Nierenberg AA, Thase ME, Pollack MH Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2222-9.
51. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. oct 2005;66(10):1205- 1215
52. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Apr;54(4):313-21.
53. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2010;168(8):584- 587.
54. Berdah C, *Annales médico-psychologiques*. 2010, 168, 3, 184-190

55. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, Keck PE, Nolen WA, Kupka R, Post RM. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011 Feb;128(3):191-8.
56. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007 Feb 1;61(3):348-58.
57. Krüger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord.* 1996 Jan;19(1):45-52
58. McElroy SL¹, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, Keck PE, Nolen WA, Kupka R, Post RM. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011 Feb;128(3):191-8.
59. McElroy SL, Kotwal R, Keck PE. Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Jr. Bipolar Disord.* 2006 Dec;8(6):686-95. Review
60. Preti A Rocchi MB, Sisti D, Camboni MV, Miotto P. A comprehensive meta-analysis of the risk of suicide in eating disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Jul;124(1):6-17.
61. Brietzke E, Moreira CL, Toniolo RA, Lafer B. Clinical correlates of eating disorder comorbidity in women with bipolar disorder type I. *J Affect Disord.* 2011 Apr;130(1-2):162-5
62. Fan AH, Hassell J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2008 Nov;69(11):1794-803
63. McDermid J¹, Sareen J², El-Gabalawy R³, Pagura J⁴, Spiwak R⁵, Enns MW. Co-morbidity of bipolar disorder and borderline personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Compr Psychiatry.* 2015 Apr;58:18-28
64. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2005 Feb;186:121-5
65. Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, Reilly B, Bentall RP. Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *Br J Psychiatry.* 2003 Jun;182:543-7.
66. Brown GR et al. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord.* (2005)
67. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* 2007 9 : 114-125.
68. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004 ; 161 : 262-270.
69. Goldberg JF, Chengappa KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11 Suppl 2:123-37.
70. Vöhringer PA¹, Barroilhet SA, Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, Ghaemi SN. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2013 Aug 8;4:87
71. Tavares JV, Drevets WC, Sahakian BJ. Cognition in mania and depression. *Psychol Med.* 2003 ; 33 : 959-967.
72. Burdick KE, Gunawardane N, Woodberry K et al. The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders. *Cogn Neuropsychiatry* 2009 ; 14 : 299-311.
73. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder : evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000 ; 69 : 2-18.
74. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004 ; 161 : 262-270.
75. Maalouf FT, Klein C, Clark L et al. Impaired sustained attention and executive dysfunction : bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia.* 2010 ; 48 : 1862-1868.

76. Savitz J, Solms M, Ramesara R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder : a critical opinion. *Bipolar Disord.* 2005 ; 7 : 216-235.
77. Yates DB, Dittmann S, Kapczinski F et al. Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I depressed and euthymic patients and controls. *J Psychiatr Res.* 2011 ; 45 :495-504.
78. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G et al. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *J Psychiatr Res.* 2004 ; 38 : 137-14
79. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder : a review. *J Affect Disord.* 2002 ; 72 : 209-226.
80. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder : implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry.* 2002 ; 180 : 293-295.
81. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med.* 1998 ; 28 : 1027-1038.
82. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006 ; 93 : 105-115.
83. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 ; 55 : 41-46.
84. Altshuler LL. Bipolar disorder : are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes ? *Biol Psychiatry.*1993 ; 33 : 563-565.
85. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W et al. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder : an association with mania. *Br J Psychiatry.* 2002 ; 180 : 293-5.
86. Clark I, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002 ; 180 : 313-319.
87. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 ; 55 : 41-46.
88. Yates DB, Dittmann S, Kapczinski F et al. Cognitive abilities and clinical variables in bipolar I depressed and euthymic patients and controls. *J Psychiatr Res.* 2011 ; 45 :495-504.
89. Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders : pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med.* 1999 ; 29 : 47-61
90. Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2006 ; 28 : 226-237.
91. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 ; 11 : 744-752.
92. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 ; 75 : 1662-1666.
93. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010 ; 75 : 27-34.
94. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia : the Framingham heart study. *Neurology.* 2010 ; 75 : 35-41.
95. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder : toward DSM-V. *Schizophr Bull.* 2007 ; 33 : 893-904.
96. Koo MS, Levitt JJ, Salisbury DF et al. A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 ; 65 : 746-760.
97. Farrow TF, Whitford TJ, Williams LM et al. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2005 ; 58 : 713-723.

98. Janssen J, Reig S, Parellada M et al. Regional gray matter volume deficits in adolescents with first-episode psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 ; 47 : 1311-1320.
99. Pillai JJ, Friedman L, Stuve TA et al. Increased presence of white matter hyperintensities in adolescent patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2002 ; 114 : 51- 56.
100. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Regional prefrontal grey and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 ; 52 : 93-100.
101. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006 ; 8 : 65-74.
102. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 ; 49 : 741-52.
103. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Regional prefrontal grey and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 ; 52 : 93-100.
104. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 ; 95 (22) : 13290-13295.
105. Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2004 ; 56 (7) : 467-475.
106. Doris A, Belton E, Ebmeier KP et al. Reduction in cingulate grey matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res*. 2004 ; 130 : 153-159.
107. Drevets WC, Price JL, Simpson JR et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997 ; 386 : 824-7.
108. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 ; 95 (22) : 13290-13295.
109. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder : a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007 ; 116 (Suppl 434) : 17-
110. Bora E, Fornito A, Yücel M et al. Voxelwise meta-analysis of grey matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 ; 67 : 1097-1105
111. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM et al. Reduced amygdala volumes in firstepisode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 61: 743-74
112. Hajek T, Kopecek M, Kozeny J et al. Amygdala volumes in mood disorders metaanalysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*. 2009 ; 115 : 395-410.
113. Usher J, Leucht S, Falkai P et al. Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder – a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Res*. 2010 ; 182 : 1-8.
114. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder : a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005 ; 10 : 105-116.
115. Berk M, Hallam K, Malhi GS et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health*. 2010 ; 19 : 113-126.
116. Javadapour A, Malhi GS, Ivanovski B et al. Hippocampal volumes in adults with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010 ; 22 : 55-62.
117. Bora E, Fornito A, Yücel M et al. Voxelwise meta-analysis of grey matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 ; 67 : 1097-1105.
118. Strakowski SM, Delbello MP, Sax KW et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 ; 56 : 254-260.
119. Hwang J, Lyoo IK, Dager SR et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 ; 163 : 276-85.
120. Strakowski SM, Delbello MP, Sax KW et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 ; 56 : 254-260.
121. Atmaca M, Ozdemir H, Yildirim H. Corpus callosum areas in first-episode patients with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2007 ; 37 : 699-704.
122. Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75 : 221-225.

123. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U et al. Meta-analysis, database, and metaregression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 ; 65 : 1017-1032.
124. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder : evidence for neurodegeneration ? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 ; 18 : 717-22.
125. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 62 : 894-900.
126. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010 ; 117 : 1-12.
127. Strakowski SM, Delbello MP, Zimmerman ME et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 ; 159 : 1841-1847.
128. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder : evidence for neurodegeneration ? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 ; 18 : 717-22.
129. Romans SE, McPherson HM. The social networks of bipolar affective disorder patients. *J Affect Disord* 1992 ; 25 (4) : 221-8.
130. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M et al. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med* 2004 ; 34 (5) : 787-93
131. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med* 2004 ; 34 (5) : 777-85.
132. Ogilvie AD, Morant N, Goodwin GM. The burden on informal caregivers of people with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005 ; 7 (Suppl 1) : 25-32.
133. Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF et al. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2004 ; 55 (9) : 1029-35.
134. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 (2) : 139-54.
135. Webber M, Huxley P. Social exclusion and risk of emergency compulsory admission. A case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004 ; 39 (12) : 1000-9
136. Yatham, Lecrubier Y, Fieve RR et al. Quality of life in patients with bipolar I depression : data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004 ; 6 (5) : 379-85.
137. Dilsaver SC. *J Affect Disord*. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):79-83.
138. Dardennes R., Thuile J. et al. Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature. *Encéphale*, 2006 ;32 :18-25, cahier 1
139. Cout trouble biopo en france
140. World Health Organization: Obesity and overweight. Apr 2012
141. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011
142. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132:2087–102
143. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012
144. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. *Public Health*. 2007
145. Tolonen H, Kuulasmaa K, Ruokokoski E. MONICA population survey data book
146. World Health Organisation Regional Office For Europe. The Challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen: WHO Regional Office For Europe publications,2007, 323p.

147. Eschwege E., Charles M--A, Basdevant A. ObEpi 2012, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité [Internet]. INSERM; 2012.
148. Bell, C.G., D. Meyre, C. Samson, C. Boyle, C. Lecoeur, M. Tauber, B. Jouret, D. Jaquet, C. Levy-Marchal, M.A. Charles, J. Weill, F. Gibson, C.A. Mein, P. Froguel, and A.J. Walley. 2005. Association of melanin-concentrating hormone receptor 1 5' polymorphism with early-onset extreme obesity. *Diabetes*
149. Panchal, S.K., and L. Brown. 2011. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol.*
150. Prentice, A.M. 2005. Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiol Behav*
151. Speakman, J.R. 2006. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome--time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res.*
152. Blundell, J.E., C.L. Lawton, J.R. Cotton, and J.I. Macdiarmid. 1996. Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annu Rev Nutr.*
153. Levin, B.E. 2010. Interaction of perinatal and pre-pubertal factors with genetic predisposition in the development of neural pathways involved in the regulation of energy homeostasis. *Brain Res*
154. Levin, B.E., and E. Govek. 1998. Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol*
155. Stein, C.J., and G.A. Colditz. 2004. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.*
156. Tappy, L., K.A. Le, C. Tran, and N. Paquot. 2010. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition.* 26:1044-9.
157. Bray, G.A., S.J. Nielsen, and B.M. Popkin. 2004. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 79:537-43
158. Egger, G.J., N. Vogels, and K.R. Westerterp. 2001. Estimating historical changes in physical activity levels. *Med J Aust.* 175:635-6.
159. Brownson, R.C., T.K. Boehmer, and D.A. Luke. 2005. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health.* 26:421-43.
160. Baromètre sante nutrition, INPES
161. Kuh, D., R. Hardy, N. Chaturvedi, and M.E. Wadsworth. 2002. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26:40-7.
162. Frongillo EA, Lampl M. Early identification of children at risk of developing obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Nov;165(11):1043-4.
163. Jimenez-Chillaron, J.C., M. Hernandez-Valencia, A. Lightner, R.R. Faucette, C. Reamer, R. Przybyla, S. Ruest, K. Barry, J.P. Otis, and M.E. Patti. 2006. Reductions in caloric intake and early postnatal growth prevent glucose intolerance and obesity associated with low birthweight. *Diabetologia.* 49:1974-84.
164. Drake, A.J., P.J. Raubenheimer, D. Kerrigan, K.J. McInnes, J.R. Seckl, and B.R. Walker. 2010. Prenatal dexamethasone programs expression of genes in liver and adipose tissue and increased hepatic lipid accumulation but not obesity on a high-fat diet. *Endocrinology.* 151:1581-7
165. Bol, V.V., B.M. Reusens, and C.A. Remacle. 2008. Postnatal catch-up growth after fetal protein restriction programs proliferation of rat preadipocytes. *Obesity (Silver Spring).* 16:2760-3.
166. Plagemann, A., T. Harder, M. Brunn, A. Harder, K. Roepke, M. Wittrock-Staar, T. Ziska, K. Schellong, E. Rodekamp, K. Melchior, and J.W. Dudenhausen. 2009. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol.* 587:4963-76.
167. Gray D.S. Diagnosis and prevalence of obesity *Med. Clin. North Am.* 1989 ; 73 : 1-13
168. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K., Bergmann M., Schulze M.B., Overvad K. , et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe *N. Engl. J. Med.* 2008 ; 359 : 2105-2120

169. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J. , et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies *Lancet* 2009 ; 373 : 1083-1096
170. Sassi F. Introduction: Obésité et économie de la prévention. L'obésité et l'économie de la prévention: objectif santé. OCDE; 2010. p. 26- 36.
171. Grover SA, Kaouache m. et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Feb
172. Gelber R.P., Gaziano J.M., Orav E.J., Manson J.E., Buring J.E., Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008 ; 52 : 605-615
173. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study *Circulation* 1983 ; 67 : 968-977
174. Madala M.C., Franklin B.A., Chen A.Y., Berman A.D., Roe M.T., Peterson E.D., et al. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008 ; 52 : 979-985
175. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., et al. Obesity and the risk of heart failure *N. Engl. J. Med.* 2002 ; 347 : 305-313
176. Harmancey R., Wilson C.R., Taegtmeier H. Adaptation and maladaptation of the heart in obesity *Hypertension* 2008 ; 52 : 181-187
177. Wolf HK, Tuolmilchto J, Kuulasmaa K et al. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA project. *J Hum Hypertension* 1997 ;11 :733-42
178. Kastarinen MJ, Nissinen AM, Vartiainen EA et al. Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982 to 1997. *J Hypertension* 2000;18:255-62.
179. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens.* 1989 Oct;3(5):299-308
180. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis : role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 . *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ;28 :1357-64
181. Ziegler O, Dedry O. Epidémiologie des obésités de l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie Nutrition*, 10-506-B-20, 1998,7p
182. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 ;22 :1266-72
183. Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau R, Allemand H. Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009 ? *Bull Epidemiol Hebd.* 2010 ;(42-43) :425-31
184. Dalichampt M, Fosse S, Fagot-Campagna A. Prévalence du diabète et relations avec les caractéristiques socio-économiques et le pays d'origine, selon l'Enquête décennale santé (EDS) 2002-2003. Congrès de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Bruxelles, Belgique, 25-28 mars 2008. *Diabetes Metabolism* 2008;34:A37.
185. Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, Perry IJ. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertension* 1998 ;12 :735-41
186. Hu G, Qiao Q, et al; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 24 mai 2004
187. Malhotra A., White D.P. Obstructive sleep apnea *Lancet* 2002 ; 360 : 237-245 [cross-ref]
188. McClean K.M., Kee F., Young I.S., Elborn J.S. Obesity and the lung: 1. *Epidemiology Thorax* 2008 ; 63 : 649-654
189. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications *Ann. Intern. Med.* 2005 ; 143 : 199-211

190. Stampfer M.J., Maclure K.M., Colditz G.A., Manson J.E., Willett W.C. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity *Am. J. Clin. Nutr.* 1992 ; 55 : 652-658
191. Marchesini G., Moscatiello S., Di Domizio S., Forlani G. Obesity-associated liver disease *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 ; 93 : S74-S80
192. Manek N.J., Hart D., Spector T.D., MacGregor A.J. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences *Arthritis Rheum.* 2003 ; 48 : 1024-1029 [
193. Anandacoomarasamy A., Caterson I., Sambrook P., Fransen M., March L. The impact of obesity on the musculoskeletal system *Int. J. Obes.* 2008 ; 32 : 211-222 [cross-ref]
194. Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D., Heckbert S.R., Polak J.F., Folsom A.R. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology *Arch. Intern. Med.* 2002 ; 162 : 1182-1189 [cross-ref]
195. Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J., Manson J.E., Colditz G.A., Speizer F.E. , et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women *JAMA* 1997 ; 277 : 642-645
196. Bart S., Ciangura C., Thibault F., Cardot V., Richard F., Basdevant A. , et al. Stress urinary incontinence and obesity *Prog. Urol.* 2008 ; 18 : 493-498
197. Praga M., Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006 ; 15 : 481-486
198. Scheinfeld N.S. Obesity and dermatology *Clin. Dermatol.* 2004 ; 22 : 303-309
199. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies *Lancet* 2008 ; 371 : 569-578
200. Barbe P, Pinaquy S. Comment définir et analyser les troubles des conduites alimentaires ? *Annales d'endocrinologie.* 2003, 64, 22-27
201. Ketata W, Aloulou J, Charbi N et al. Binge eating disorder and obesity : Epidemiological, clinical and psychopathological aspects. *Annales d'endocrinologie.* 2009, 70, 6, 462-467
202. Schag K¹, Schönleber J, Teufel M, Zipfel S, Giel KE. Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder--a systematic review. *Obes Rev.* 2013 Jun;14(6):477-95
203. Gallant AR, Lundgren J, Drapeau V. The night-eating syndrome and obesity. *Obes Rev.* 2012 Jun;13(6):528-36
204. Nakano K, Nakajima H [Definition and classification of eating disorders]. *Nihon Rinsho.* 2001 Mar;59(3):528-33. Review. Japanese
205. Stunkard A, Faith M, Allison K. Depression and obesity. *Biol Psychiatry* 2003;54:330–7.
206. Faith M, Matz P, Jorge M. Obesity-depression associations in the population. *J Psychosom Res* 2002;53:935–42.
207. Johnston E, Johnston S, McLeod P, Johnston M. The relation of body mass index to depressive symptoms. *Can J Public Health* 2004;95:179–83.
208. Heo M, Pietrobelli A, Fontaine K, Sirey J, Faimy M. Depressive mood and obesity in US adults: comparison and moderation by sex, age, and race. *Int J Obes.* 2005
209. Dong C, Sanchez L, Price R. Relationship of obesity to depression: a family-based study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:790–5. [PubMed: 15024401]
210. Roberts R, Strawbridge W, Deleger S, Kaplan G. Are the fat more jolly. *Ann Behav Med* 2002;24:169–80. [PubMed: 12173674]
211. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:999–1003.
212. Carpenter K, Hasin D, Allison D, Faith M. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health* 2000;90:251–7.

213. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes.* 2008;32(6):881-91.
214. de Wit L¹, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.* 2010 Jul 30;178(2):230-5.
215. Luppino FS¹, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):220-9
216. Meta analyse de Xiu
217. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Vilagut G, Martinez M, Bonnewyn A, De Graaf R, Haro JM, Bernert S, Angermeyer MC, Brugha T, Roick C, Alonso J. The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective. *Can J Psychiatry.* 2008
218. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 2003 Dec 15;158(12):1139-47.
219. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008;70(3):288-97
220. Simon GE¹, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Jul;63(7):824-30
221. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):387-95.
222. Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne MA. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res.* 2008;64:97-105
223. Sansone RA¹, Sansone LA. Obesity and substance misuse: is there a relationship? *Innov Clin Neurosci.* 2013 Sep;10(9-10):30-5
224. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*
225. Barry D, Petry NM. Associations between body mass index and substance use disorders differ by gender: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addict Behav.* 2009 Jan;34(1):
226. Warren MW, Gold MS. The relationship between obesity and drug use. *Am J Psychiatry.* 2007 Aug;164(8):1268.
227. Winocur G, Greenwood CE. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. *Neurobiol Aging.* 2005 Dec;26 Suppl 1:46-9. Epub 2005 Oct 10. Review
228. Elias, M.F., Elias, P.K., Sullivan, L.M., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., 2005. Obesity, diabetes and cognitive deficit: the Framingham Heart Study. *Neurobiol. Aging* 26 (Suppl. 1), 11–16.
229. Cournot, M., Marquie, J.C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrieres, J., et al., 2006. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 67 (7), 1208–1214
230. A. Singh-Manoux et coll. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age. The Whitehall II cohort study. *Neurology.* 2012 Aug 21;79(8):755-62.
231. Gunstad, J., Paul, R.H., Cohen, R.A., Tate, D.F., Spitznagel, M.B., Gordon, E., 2007. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr. Psychiatry* 48 (1), 57–61.
232. Gunstad, J., Lhotsky, A., Wendell, C.R., Ferrucci, L., Zonderman, A.B., 2010. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Neuroepidemiology* 34 (4),222–229.

233. Sabia, S., Kivimaki, M., Shipley, M.J., Marmot, M.G., Singh-Manoux, A., 2009. Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (2), 601–607
234. Cattin, L., Bordin, P., Fonda, M., Adamo, C., Barbone, F., Bovenzi, M., et al., 1997. Factors associated with cognitive impairment among older Italian inpatients. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (G.I.F.A.). *J. Am. Geriatr. Soc.* 45 (11), 1324–1330.
235. Kuo, H.K., Jones, R.N., Milberg, W.P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J.N., et al., 2006. Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54 (1), 97–103.
236. West, N.A., Haan, M.N., 2009. Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64 (1), 103–109.
237. A.M. Kanaya, K. Lindquist, T.B. Harris, L. Launer, C. Rosano, S. Satterfield, *et al.* Total and regional adiposity and cognitive change in older adults: the Health, Aging and Body Composition (ABC) study. *Arch. Neurol.*, 66 (3) (2009), pp. 329–335
238. Gorospe, E.C., Dave, J.K., 2007. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 36 (1), 23–29.
239. Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Wang, Y., 2008. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and metaanalysis. *Obes. Rev.* 9 (3), 204–218.
240. Anstey, K.J., Cherbuin, N., Budge, M., Young, J., 2011. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes. Rev.* 12 (5), e426–e437.
241. Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., et al., 2005. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 62 (10), 1556–1560.
242. Gustafson, D., 2006. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol.* 5 (8), 713–720.
243. Whitmer, R.A., Gunderson, E.P., Quesenberry Jr., C.P., Zhou, J., Yaffe, K., 2007. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Curr. Alzheimer Res.* 4 (2), 103–109.
244. Albanese E, Davis B, Jonsson PV, Chang M, Aspelund T, Garcia M, Harris T, Gudnason V, Launer LJ. Overweight and Obesity in Midlife and Brain Structure and Dementia 26 Years Later: The AGES-Reykjavik Study. *Am J Epidemiol.* 2015 May 1;181(9):672-9
245. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, Evans SJ, Pocock SJ. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jun;3(6):431-6.
246. Chen, Y.C., Chen, T.F., Yip, P.K., Hu, C.Y., Chu, Y.M., Chen, J.H., 2010. Body mass index (BMI) at an early age and the risk of dementia. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 50 (Suppl. 1), S48–S52.
247. Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B., Skoog, I., 2003. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* 163 (13), 1524–1528.
248. Stewart, R., Masaki, K., Xue, Q.L., Peila, R., Petrovitch, H., White, L.R., et al., 2005. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch. Neurol.* 62 (1), 55–60.
249. Dahl, A.K., Lopponen, M., Isoaho, R., Berg, S., Kivela, S.L., 2008. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56 (12), 2261–2266.
250. Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., et al., 2011. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare

- professionals from the american heart association/ american stroke association. *Stroke* 42 (9), 2672–2713
251. Enzinger, C., Fazekas, F., Matthews, P.M., Ropele, S., Schmidt, H., Smith, S., et al., 2005. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 64 (10), 1704–1711.
 252. Ward, M.A., Carlsson, C.M., Trivedi, M.A., Sager, M.A., Johnson, S.C., 2005. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol.* 5, 23
 253. Raji, C.A., Ho, A.J., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., et al., 2010. Brain structure and obesity. *Hum. Brain Mapp.* 31 (3), 353–364.
 254. Brooks, S.J., Benedict, C., Burgos, J., Kempton, M.J., Kullberg, J., Nordenskjold, R., et al., 2013. Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study. *Int. J. Obes.* 37 (2), 230–236.
 255. Liang, J., Matheson, B.E., Kaye, W.H., Boutelle, K.N., 2014. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int. J. Obes.* 38 (4), 494–506.
 256. Jagust, W., Harvey, D., Mungas, D., Haan, M., 2005. Central obesity and the aging brain. *Arch. Neurol.* 62 (10), 1545–1548.
 257. Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D.S., Reiman, E.M., Tataranni, P.A., 2006. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 31 (4), 1419–1425.
 258. Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Inoue, K., Goto, R., Okada, K., et al., 2008. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1428 healthy individuals. *Obesity* 16 (1), 119–124.
 259. D. Gustafson, L. Lissner, C. Bengtsson, C. Bjorkelund, I. Skoog A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy *Neurology*, 63 (10) (2004), pp. 1876–1881
 260. S. Gazdzinski, J. Kornak, M.W. Weiner, D.J. Meyerhoff Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults *Ann. Neurol.*, 63 (5) (2008), pp. 652–657
 261. K. Mueller, A. Anwander, H.E. Moller, A. Horstmann, J. Lepsien, F. Busse, *et al.* Sex-dependent influences of obesity on cerebral white matter investigated by diffusion-tensor imaging *PLoS One*, 6 (4) (2011), p. e18544
 262. Ho AJ, Stein JL, Hua X, Lee S, Hibar DP. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 May 4;107(18):8404-9
 263. Commission pour la prévention et la prise en charge de l'obésité, de Danne, A. Rapport au Président de la République. Paris: La Documentation Française; 2009.
 264. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. Paris: Inserm; 2006.
 265. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Obesity: problems and interventions. A systematic review. Summary and conclusions. Stockholm: SBU; 2002.
 266. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Techn Rep Ser 2000;(894).
 267. Poulain JP. Les sujets obèses dans l'échelle sociale en France. In: Poulain JP, ed. *Sociologie de l'obésité*. Paris: Presses Universitaires de France; 2009. p. 86-94.
 268. American Gastroenterological Association. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123(3):882-932.
 269. Park J. Obésité et travail. *Statistique Canada* 2009;(75-001-X):15-24.
 270. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. et al. World Health Organ Tech Rep Ser. (2000)
 271. Cout obesite en france

272. Lévy E. et al., « The economic cost of obesity: the French situation », *Int. J. Obes.*, 1995
273. Arterburn DE, Maciejewski ML, Tsevat J. Impact of morbid obesity on medical expenditures in adults. *Int J Obes.* 2005;29
274. Suhrke M et al. *Economic consequences of chronic diseases and the economic rationale for public and private intervention. London, Oxford Health Alliance, 2005*
275. Daumit GL, Clark JM, Steinwachs DM, Graham CM, Lehman A, Ford DE. Prevalence and correlates of obesity in a community sample of individuals with severe and persistent mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2003 Dec;191(12):799-805
276. Dickerson FB, Brown CH, Daumit GL, Fang L, Goldberg RW, Wohlheiter K, et al. Health status of individuals with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2006;32(3):584–9.
277. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):387-95
278. Sicras A, Rejas J, Navarro R, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: A cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord.* 2008;10:607–16
279. McIntyre RS¹, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being . *Can J Psychiatry.* 2006 Apr;51(5):274-80.
280. Petry NM¹, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008 Apr;70(3):288-97.
281. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2000 Mar;61(3):179-84.
282. McElroy SL¹, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002 Mar;63(3):207-13.
283. Fagiolini A¹, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, Ombao H, Kupfer DJ. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002 Jun;63(6):528-33
284. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):112-7
285. Beydoun MA, Wang Y. Pathways linking socioeconomic status to obesity through depression and lifestyle factors among young US adults. *J Affect Disord.* 2010 Jun;123(1-3):52-63.
286. Kivimäki M, Batty GD, Singh-Manoux A, Nabi H, Sabia S, Tabak AG, Akbaraly TN, Vahtera J, Marmot MG, Jokela M. Association between common mental disorder and obesity over the adult life course. *Br Psychiatry.* 2009 Aug;195(2):149-55.
287. Baskaran A, Cha DS, Powell AM, Jalil D, McIntyre RS. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord.* 2014 Feb;16(1):83-92
288. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry,* 2001
289. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Jul;63(7):824-30
290. Pine DS, Cohen P, Brook J, Coplan JD. Psychiatric symptoms in adolescence as predictors of obesity in early adulthood: a longitudinal study.. . *Am J Public Health.* 1997 Aug;87(8):1303-10
291. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. . Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Oct 18;8(2):114-26

292. Susce MT¹, Villanueva N, Diaz FJ, de Leon J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross-sectional survey. *Clin Psychiatry*. 2005 Feb;66(2):167-73.
293. Citrome L. Interpreting and Applying the CATIE Results: With CATIE, context is key, when sorting out Phases 1, 1A, 1B, 2E, and 2T. *Psychiatry* 2007; 4 : 23-9.
294. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371 : 1085-97
295. Gebhardt S¹, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Gebhardt N, Remschmidt H, Krieg JC, Hebebrand J, Theisen FM. Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res*. 2009 Mar;43(6):620-6
296. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010 ; 125 : 169-79.
297. P.M. Wehmeier, S. Gebhardt, J. Schmidtke, H. Remschmidt, J. Hebebrand, F.M. Theisen Clozapine: weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res*, 133 (2–3) (2005), pp. 273–276
298. De Luca V., D.J. Mueller, A. de Bartolomeis, J.L. Kennedy Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis *Int J Neuropsychopharmacol*, 10 (5) (2007), pp. 697–704
299. Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller DD. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(1):57-62.
300. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010 ; 125 : 169-79
301. Lett TAP, Wallace TJ, Chowdhury NI et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry* 2012; 17 : 242-6
302. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011–1017
303. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatr* 2002;59:62–69
304. Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, Swann AC , Zajacka JM. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:288–294.
305. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015 Jun 22
306. Ackerman S, Nolan LJ. Body weight induced by psychotropic drugs: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 1998;9:135–151
307. Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl. B):157–160.
308. Bustillo JR, Buchanan RW, Irish D, Breier A. Differential effect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1996;153:817–819.
309. Gothelf D¹, Falk B, Singer P, Kairi M, Phillip M, Zigel L, Poraz I, Frishman S, Constantini N, Zalsman G, Weizman A, Apter A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159(6):1055-7
310. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1686-96.

311. Sachs GS¹, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1146-54
312. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Jan;15(1):75-84.
313. Vieta E. Mood stabilization in the treatment of bipolar disorder: focus on quetiapine. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Jun;20(4):225-36
314. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vågerö M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):111-21
315. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 21:16-9
316. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Oct;8(5):323-30.
317. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord*. 2003 Jun;5(3):189-202
318. Fuller MA, Dostrow V, Gupta S, Gazda TD. Practical considerations for carbamazepine use in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jul;5(4):501-9.
319. Wang PW, Santosa C, Schumacher M, Winsberg ME, Strong C, Ketter TA. Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2002 Oct;4(5):296-301.
320. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2004;18(1):63-7
321. Vasudev K, Macritchie K, Geddes J, Watson S, Young A. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD003384
322. Zimmerman U. , T. Kraus, H. Himmerich, A. Schuld, T. Pollmächer Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients *J. Psychiatry Res*. 37 (3) ; 2003 : 193-220
323. Kulkarni SK, Kaur G. Pharmacodynamics of drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)*. 2001 Aug;37(8):559-571
324. Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry*. 1998 Dec;10(4):145-50
325. Baptista T, Elfakih Y, Uzcátegui E, Sandia I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, Beaulieu S. Pharmacological management of atypical antipsychotic-induced weight gain. *CNS Drugs*. 2008;22(6):477-95
326. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004 Jan 1;66(1):51-7.
327. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Sep;110(1-2):149-55.
328. Degli Esposti, A. Sturani, G. Valpiani, M. Di Martino, F. Ziccardi, A.R. Cassani, C. Baraccani, M. Gentile, M.G. Puglia, L. Degli Esposti. The relationship between body weight and drug costs: an Italian population-based study. *Clin. Ther.*, 28 (9) (2006), pp. 1472–1481
329. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, Altshuler L, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka R, Grunze H, Walden J, Post RM. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Mar;63(3):207-13.
330. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, Keck PE, Nolen WA, Kupka R, Post RM. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011 Feb;128(3):191-8.

331. Castrogiovanni S, Soreca I, Troiani D, Mauri M. Binge eating, weight gain and psychosocial adjustment in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2009 Aug 30;169(1):88-90
332. Bernstein EE, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG. Eating behavior and obesity in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Jun;49(6):566-72.
333. Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, Beresford TP, Kirk G, Stedman M, Fiore L. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord.* 2005 May;86(1):47-60.
334. Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001 Jun;62(6):486-91; quiz 492-3.
335. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):387-95.
336. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: The role of childhood adversity. *Pediatrics* 2008;121(5)
337. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, Alsuwaidan M, Muzina DJ, Taylor VH, Cha DS, Kennedy SH. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(2):165-77
338. Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005 ; 307 : 375-9.
339. Guilleminault C, Powell NB, Martinez S et al. Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm. *Sleep Med* 2003 ; 4 : 177-84.
340. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5762-71.
341. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav* 2010 ; 99 : 651-6.
342. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008 ; 1129 : 287-304.
343. 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.
344. Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. Obesity: what mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry.* 2000 Jun;157(6):854-66
345. Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. *Arch Intern Med.* 1997 Dec 8-22;157(22):2645-52
346. Smoller, C.T. Finn Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder *Am. J. Med. Genet.* (2003), pp. 48–58
347. Stunkard, T.T. Foch, Z. Hrubec A twin study of human obesity *JAMA*, 256 (1) (1986), pp. 51–54
348. Hebebrand J., S. Friedel, N. Schauble, F. Geller, A. Hinney Perspectives: molecular genetic research in human obesity *Obes. Rev.*, 4 (3) (2003), pp. 139–146

349. Xia, S.F. Grant. The genetics of human obesity *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1281 (2013), pp. 178–190
350. Flint J., K.S. Kendler The genetics of major depression *Neuron*, 81 (3) (2014), pp. 484–503
351. Afari, C. Noonan, J. Goldberg, *et al.* Depression and obesity: do shared genes explain the relationship? *Depress. Anxiety*, 27 (9) (2010), pp. 799–806
352. Jokela M., M. Elovainio, L. Keltikangas-Jarvinen, *et al.* Body mass index and depressive symptoms: instrumental-variables regression with genetic risk score *Genes Brain Behav.* (2012)
353. Rivera, S. Cohen-Woods, K. Kapur, *et al.* Depressive disorder moderates the effect of the FTO gene on body mass index *Mol. Psychiatry*, 17 (6) (2012), pp. 604–611
354. Winham, J.M. Biernacka Gene–environment interactions in genome-wide association studies: current approaches and new directions *J. Child Psychol. Psychiatry*, 54 (10) (2013), pp. 1120–1134
355. Ey H. Etude n°25- Les psychoses maniaco-dépressives. In : H. Ey. Les études psychiatriques , volume II, tome III. Perpignan , CREHEY, 2006 : 429-518.
356. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009 Sep;11(6):657-62
357. Regenold WT, Thapar RK, Marano C, Gavirneni S, Kondapavuluru PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord.* 2002 Jun;70(1):19-26. Erratum in: *J Affect Disord.* 2003 Feb;73(3):301-2.
358. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry.* 1999 Sep;156(9):1417-20.
359. McElroy SL, Keck PE Jr. Obesity in bipolar disorder: an overview. *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Dec;14(6):650-8.
360. Goldstein BI¹, Liu SM, Schaffer A, Sala R, Blanco C. Obesity and the three-year longitudinal course of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2013 May;15(3):284-93
361. Calkin C, van de Velde C, Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Hajek T, et al. Can body mass index help predict outcome in patients with bipolar disorder? *Bipolar Disord.* 2009;11(6):650–6.
362. Bond DJ, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord.* 2010 Jul;124(1-2):108-17.
363. Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, et al. Overweight and obesity in bipolar disorders. *J Psychiatr Res.* 2006;40(8):762–4.
364. Dutton GR, Bodell LP, Smith AR, Joiner TE. Examination of the relationship between obesity and suicidal ideation. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1282–6.
365. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord.* 2010 Jun;12(4):404-13.
366. Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, Burns AM, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. Obesity among outpatients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005 Mar;8(1):59-63. Epub 2004 Sep 13

367. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, Zihl J, Pfister H, Unschuld PG, Holsboer F, Lucae S. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15;62(4):321-6
368. Oskooilar N, Wilcox CS, Tong ML, Grosz DE. Body mass index and response to antidepressants in depressed research subjects. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov;70(11):1609-10.
369. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, Henigsberg N, Souery D, Placentino A. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. *J Affect Disord*. 2009
370. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ, Soczynska JK, Bottas A, Castel S, Wilkins K, Kennedy SH. *J Clin Psychiatry*. 2007 Sep;68(9):1352-7. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions.
371. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2012 Apr;27(3):223-8
372. Depp CA, Strassnig M, Mausbach BT, Bowie CR, Wolyniec P, Thornquist MH, Luke JR, McGrath JA, Pulver AE, Patterson TL, Harvey PD. Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2014 Jun;16(4):422-31.
373. Silveira LE, Kozicky JM, Muralidharan K, Bücken J, Torres IJ, Bond DJ, Kapczynski F, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Neurocognitive functioning in overweight and obese patients with bipolar disorder: data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Can J Psychiatry*. 2014 Dec;59(12):639-48
374. Bond DJ, Lang DJ, Noronha MM, Kunz M, Torres IJ, Su W, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. The association of elevated body mass index with reduced brain volumes in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 2011 Aug 15;70(4):381-7
375. Bond DJ, Ha TH, Lang DJ, Su W, Torres IJ, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients. *Biol Psychiatry*. 2014 Jul 15;76(2):138-45
376. Kuswanto CN, Sum MY, Yang GL, Nowinski WL, McIntyre RS, Sim K. Increased body mass index makes an impact on brain white-matter integrity in adults with remitted first-episode mania. *Psychol Med*. 2014 Feb;44(3):533-41
377. Dickerson F, Brown CH, Fang L, Goldberg RW, Kreyenbuhl J, Wohlheiter K, Dixon L. Quality of life in individuals with serious mental illness and type 2 diabetes. *Psychosomatics*. 2008 Mar-Apr;49(2):109-14
378. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Moore RH, Volger S, Perez JL, Sarwer DB, Tsai AG. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Aug;35(8):1087-94.
379. Kolotkin RL, Corey-Lisle PK, Crosby RD, Swanson JM, Tuomari AV, L'italien GJ, Mitchell JE. Impact of obesity on health-related quality of life in schizophrenia and bipolar disorder. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Apr;16(4):749-54.
380. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Jul 1;62(1-2):73-6.
381. Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2003 Apr;54(4):565-7.
382. Dubisar BM, Stoner SC, Reynolds J, Khan R, Ramlatchman L. Adverse effects of atypical antipsychotic agents and their effects on quality of life. *Pharmacotherapy*. 2004 Jul;24(7):843-7
383. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs*. 2008;22(8):655-69

384. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* 2002 Dec;4(6):398-405
385. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry.* 2006 Aug;67(8):1209-18
386. Janeway, C. A., P. Travers, M. Walport and M. Shlomchick (2003). *Immunobiologie*, deBoeck.
387. Parham, P. (2003). *Le système immunitaire*, De Boeck.
388. Baumann, H. and J. Gauldie (1994). "The acute phase response." *Immunol Today* 15(2): 7480.
389. Castex F. Définitions et aspects de l'immunité. In : Thurin JM, Baumann N. *Stress, pathologies et immunité*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences ; 2003 : 45-52
390. Cavaillon, J. M. (2005). Molecular mediators: cytokines. *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine*. 2nd edition. vol 8: 431-460
391. Cavaillon, J.M., Haeffner-Cavaillon, N., 1993. [Cytokines and inflammation]. *La Revue du praticien*, 43, 547-552.
392. Koj, A. (1996). "Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines." *Biochim Biophys Acta* 1317(2): 84-94
393. Eklund, C. M. (2009). "Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation." *Adv Clin Chem* 48: 111-136.
394. Berczi, I. and A. Szentivanyi (2003). Cytokines and chemokines. *NeuroImmune Biology*. Vol 3, *The Immune-Neuroendocrine Circuitry History and Progress*: 191–220.
395. Silverman, M. N., B. D. Pearce, C. A. Biron and A. H. Miller (2005). "Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection." *Viral Immunol* 18(1): 41-78.
396. Mosmann, T. R. and S. Sad (1996). "The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more." *Immunol Today* 17(3): 138-146.
397. Grunfeld, C., Feingold, K.R., 1992. Tumor necrosis factor, interleukin, and interferon induced changes in lipid metabolism as part of host defense. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y 200, 224-227.
398. Lennie, T.A., McCarthy, D.O., Keeseey, R.E., 1995. Body energy status and the metabolic response to acute inflammation. *The American journal of physiology* 269, R1024-1031.
399. Moldawer, L.L., Andersson, C., Gelin, J., Lundholm, K.G., 1988. Regulation of food intake and hepatic protein synthesis by recombinant-derived cytokines. *The American journal of physiology* 254, G450-456.
400. Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain, behavior, and immunity* 15, 7-24.
401. Capuron, L. and A. H. Miller (2004). "Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha." *Biol Psychiatry* 56(11): 819-824.
402. Raison, C. L., L. Capuron and A. H. Miller (2006). "Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression." *Trends Immunol* 27(1): 24-31.
403. Kluger, M.J., 1991. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiological reviews* 71, 93-127.
404. Romanovsky, A.A., Szekely, M., 1998. Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation. *Medical hypotheses* 50, 219-226.
405. Kluger, M.J., Ringler, D.H., Anver, M.R., 1975. Fever and survival. *Science (New York, N.Y* 188, 166-168.
406. Avitsur, R., Pollak, Y., Yirmiya, R., 1997. Administration of interleukin-1 into the hypothalamic paraventricular nucleus induces febrile and behavioral effects. *Neuroimmunomodulation* 4, 258-265.

407. Luheshi, G., Miller, A.J., Brouwer, S., Dascombe, M.J., Rothwell, N.J., Hopkins, S.J., 1996. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits endotoxin fever and systemic interleukin-6 induction in the rat. *The American journal of physiology* 270, E91-95.
408. Weinberg, E.D., 1984. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiological reviews* 64, 65-102.
409. Dantzer, R., 2001. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain, behavior, and immunity* 15, 7-24.
410. Dantzer, R., Wollman, E., Vitkovic, L., Yirmiya, R., 1999. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Molecular psychiatry* 4, 328-332.
411. Hart, B.L., 1988. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 12, 123-137.
412. Kent, S., Bluthé, R.M., Dantzer, R., Hardwick, A.J., Kelley, K.W., Rothwell, N.J., Vannice, J.L., 1992. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 9117-9120.
413. Larson, S.J., Dunn, A.J., 2001. Behavioral effects of cytokines. *Brain, behavior, and immunity* 15, 371-387.
414. Valentine, A.D., Meyers, C.A., Kling, M.A., Richelson, E., Hauser, P., 1998. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Seminars in oncology* 25, 39-47.
415. Bluthé, R.M., Dantzer, R., Kelley, K.W., 1997. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology* 22, 1-11.
416. Bluthé, R.M., Pawlowski, M., Suarez, S., Parnet, P., Pittman, Q., Kelley, K.W., Dantzer, R. Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 19, 197-207.
417. Breder, C. D., C. Hazuka, T. Ghayur, C. Klug, M. Huginin, K. Yasuda, M. Teng and C. B. Saper (1994). "Regional induction of tumor necrosis factor alpha expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(24): 11393-11397.
418. Laye, S., P. Parnet, E. Goujon and R. Dantzer (1994). "Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice." *Brain Res Mol Brain Res* 27(1): 157-162.
419. Quan, N., E. L. Stern, M. B. Whiteside and M. Herkenham (1999). "Induction of proinflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat." *J Neuroimmunol* 93(1-2): 72-80
420. Parnet, P., S. Amindari, C. Wu, D. Brunke-Reese, E. Goujon, J. A. Weyhenmeyer, R. Dantzer and K. W. Kelley (1994). "Expression of type I and type II interleukin-1 receptors in mouse brain." *Brain Res Mol Brain Res* 27(1): 63-70.
421. Rothwell, N. J., G. Luheshi and S. Toulmond (1996). "Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology." *Pharmacol Ther* 69(2): 85-95.
422. Ward, H., S. Vignes, S. Poole and A. F. Bristow (2001). "The rat interleukin 10 receptor: cloning and sequencing of cDNA coding for the alpha-chain protein sequence, and demonstration by western blotting of expression in the rat brain." *Cytokine* 15(5): 237-240.
423. Aloisi, F. (2001). "Immune function of microglia." *Glia* 36(2): 165-179.
424. Dong, Y. and E. N. Benveniste (2001). "Immune function of astrocytes." *Glia* 36(2): 180-190.
425. Nakamura, Y. (2002). "Regulating factors for microglial activation." *Biol Pharm Bull* 25(8): 945-953.
426. Kettenmann, H., U. K. Hanisch, M. Noda and A. Verkhratsky (2011). "Physiology of microglia." *Physiol Rev* 91(2): 461-553.
427. Konsman, J. P., P. Parnet and R. Dantzer (2002). "Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications." *Trends Neurosci* 25(3): 154-159.

428. Quan, N. and W. A. Banks (2007). "Brain-immune communication pathways." *Brain Behav Immun* 21(6): 727-735.
429. Banks, W. A., A. J. Kastin and R. D. Broadwell (1995). "Passage of cytokines across the blood-brain barrier." *Neuroimmunomodulation* 2(4): 241-248.
430. Banks, W. A., A. J. Kastin and E. G. Gutierrez (1994). "Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier." *Neurosci Lett* 179(1-2): 53-56.
431. Quan, N., M. Whiteside and M. Herkenham (1998). "Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide." *Neuroscience* 83(1): 281-293.
432. Vitkovic, L., J. P. Konsman, J. Bockaert, R. Dantzer, V. Homburger and C. Jacque (2000). "Cytokine signals propagate through the brain." *Mol Psychiatry* 5(6): 604-615.
433. Konsman, J. P., V. Tridon and R. Dantzer (2000). "Diffusion and action of intracerebroventricularly injected interleukin-1 in the CNS." *Neuroscience* 101(4): 957-967.
434. Cao, C., K. Matsumura, K. Yamagata and Y. Watanabe (1997). "Involvement of cyclooxygenase-2 in LPS-induced fever and regulation of its mRNA by LPS in the rat brain." *Am J Physiol* 272(6 Pt 2): R1712-1725.
435. Lacroix, S. and S. Rivest (1998). "Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain." *J Neurochem* 70(2): 452-466
436. Elmquist, J. K., C. D. Breder, J. E. Sherin, T. E. Scammell, W. F. Hickey, D. Dewitt and C. B. Saper (1997). "Intravenous lipopolysaccharide induces cyclooxygenase 2-like immunoreactivity in rat brain perivascular microglia and meningeal macrophages." *J Comp Neurol* 381(2): 119-129.
437. Laye, S., R. M. Bluthe, S. Kent, C. Combe, C. Medina, P. Parnet, K. Kelley and R. Dantzer (1995). "Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS." *Am J Physiol* 268(5 Pt 2): R1327-1331.
438. Hansen, M. K., P. Taishi, Z. Chen and J. M. Krueger (1998). "Vagotomy blocks the induction of interleukin-1beta (IL-1beta) mRNA in the brain of rats in response to systemic IL1beta." *J Neurosci* 18(6): 2247-2253.
439. Watkins, L. R., L. E. Goehler, J. K. Relton, N. Tartaglia, L. Silbert, D. Martin and S. F. Maier (1995). "Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication." *Neurosci Lett* 183(1-2): 27-31.
440. Bluthe, R. M., B. Michaud, K. W. Kelley and R. Dantzer (1996). "Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally." *Neuroreport* 7(9): 1485-1488.
441. Ek, M., M. Kurosawa, T. Lundeberg and A. Ericsson (1998). "Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins." *J Neurosci* 18(22): 9471-9479.
442. Goehler, L. E., R. P. Gaykema, K. T. Nguyen, J. E. Lee, F. J. Tilders, S. F. Maier and L. R. Watkins (1999). "Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems?" *J Neurosci* 19(7): 2799-2806.
443. D'Mello, C., T. Le and M. G. Swain (2009). "Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor alpha signaling during peripheral organ inflammation." *J Neurosci* 29(7): 2089-2102.
444. Kent, S., Bluthe, R.M., Dantzer, R., Hardwick, A.J., Kelley, K.W., Rothwell, N.J., Vannice, J.L., 1992. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 9117-9120.
445. Bluthe, R.M., Beaudu, C., Kelley, K.W., Dantzer, R., 1995. Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. *Brain research* 677, 171-176.

446. Bluthé, R.M., Dantzer, R., Kelley, K.W., 1997. Central mediation of the effects of interleukin-1 on social exploration and body weight in mice. *Psychoneuroendocrinology* 22, 1-11
447. Bluthé, R.M., Michaud, B., Poli, V., Dantzer, R., 2000b. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. *Physiology & behavior* 70, 367-373.
448. Bluthé, R.M., Pawlowski, M., Suarez, S., Parnet, P., Pittman, Q., Kelley, K.W., Dantzer, R., 1994. Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 19, 197-207.
449. Yirmiya, R., 1996. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain research* 711, 163-174.
450. Sammut, S., G. Goodall and R. Muscat (2001). "Acute interferon-alpha administration modulates sucrose consumption in the rat." *Psychoneuroendocrinology* 26(3): 261-272
451. Painsipp, E., M. J. Kofer, F. Sinner and P. Holzer (2011). "Prolonged depression-like behavior caused by immune challenge: influence of mouse strain and social environment." *PLoS One* 6(6): e20719
452. Bonaccorso, S., Puzella, A., Marino, V., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Levrero, M., Egyed, B., Bosmans, E., Meltzer, H.Y., Maes, M., 2001. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry research* 105, 45-55.
453. Capuron, L., J. F. Gummnick, D. L. Musselman, D. H. Lawson, A. Reemsnyder, C. B. Nemeroff and A. H. Miller (2002a). "Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions." *Neuropsychopharmacology* 26(5): 643-652.
454. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord.* 2002 Dec;72(3):237-41.
455. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, Miller AH. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology.* 2002 May;26(5):643-52.
456. Reichenberg A, Kraus T, Haack M, Schuld A, Pollmächer T, Yirmiya R. Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF-alpha and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology.* 2002 Nov;27(8):945-56.
457. Wright CE, Strike PC, Brydon L, Steptoe A. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. *Brain Behav Immun.* 2005 Jul;19(4):345-50
458. Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A. Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans.
459. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician* 2013;87(9):626–33.
460. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1275–7
461. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the depression, anxiety and stress scale (DASS) and the hospital, anxiety and depression scale (HADS). *BMC Psychiatry* 2012;12(6).
462. Frol AB, Vasquez A, Getahun Y, Pacheco M, Khan DA, Brown ES. A comparison of clinician-rated neuropsychological and self-rated cognitive assessments in patients with asthma and rheumatologic disorders. *Allergy Asthma Proc* 2013;34(2):170–5.
463. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus* 2013;22(5):409–16.

464. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1105–18.
465. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol* 2013;62(17):1541–51.
466. Loerbroks A, Herr RM, Subramanian S, Bosch JA. The association of asthma and wheezing with major depressive episodes: an analysis of 245 727 women and men from 57 countries. *Int J Epidemiol* 2012;41(5):1436–44.
467. Gibertini, M., C. Newton, H. Friedman and T. W. Klein (1995). "Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin1-beta." *Brain Behav Immun* 9(2): 113-128.
468. Cunningham, A. J., C. A. Murray, L. A. O'Neill, M. A. Lynch and J. J. O'Connor (1996). "Interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro." *Neurosci Lett* 203(1): 17-20.
469. Capuron, L., D. Lamarque, R. Dantzer and G. Goodall (1999). "Attentional and mnemonic deficits associated with infectious disease in humans." *Psychol Med* 29(2): 291-297.
470. Reichenberg, A., R. Yirmiya, A. Schuld, T. Kraus, M. Haack, A. Morag and T. Pollmacher (2001). "Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans." *Arch Gen Psychiatry* 58(5): 445-452
471. Krabbe, K.S., Reichenberg, A., Yirmiya, R., Smed, A., Pedersen, B.K., Bruunsgaard, H., 2005. Low dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain, behavior, and immunity* 19, 453-460.
472. Sahakian, B. J. and A. M. Owen (1992). "Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper." *J R Soc Med* 85(7): 399-402
473. Capuron, L., A. Ravaut and R. Dantzer (2001). "Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients." *Psychosom Med* 63(3): 376-386.
474. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast.* 2014;2014:360481
475. K. Munkholm, J. V. Brauner, L. V. Kessing, and M. Vinberg, "Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 47, no. 9, pp. 1119–1133, 2013.
476. A. Modabbernia, S. Taslimi, E. Brietzke, and M. Ashrafi, "Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies," *Biological Psychiatry*, vol. 74, no. 1, pp. 15–25, 2013.
477. K. Munkholm, M. Vinberg, and L. Vedel Kessing, "Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Affective Disorders*, vol. 144, no. 1-2, pp. 16–27, 2013.
478. M. J. Stuart and B. T. Baune, "Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* C, vol. 42, pp. 93–115, 2014.
479. Brietzke, M. Kauer-Sant'Anna, A. L. Teixeira, and F. Kapczinski, "Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder," *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 23, no. 8, pp. 1079–1082, 2009.
480. I. G. Barbosa, N. P. Rocha, M. E. Bauer et al., "Chemokines in bipolar disorder: trait or state?" *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 263, no. 2, pp. 159–165, 2013
481. J. Soderlund, S. K. Olsson, M. Samuelsson et al., "Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder," *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 36, no. 2, pp. 114–118, 2011
482. M. Kunz, K. M. Cereser, P. D. Goi et al., "Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 33, no. 3, pp. 268–274, 2011.

483. S. Hope, I. Dieset, I. Agartz et al., "Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 45, no. 12, pp. 1608–1616, 2011.
484. Y.-K. Kim, I.-B. Suh, H. Kim et al., "The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs," *Molecular Psychiatry*, vol. 7, no. 10, pp. 1107–1114, 2002.
485. S. Hope, I. Melle, P. Aukrust et al., "Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor," *Bipolar Disorders*, vol. 11, no. 7, pp. 726–734, 2009.
486. R. Mota, M. Gazal, B. A. Acosta et al., "Interleukin-1 β is associated with depressive episode in major depression but not in bipolar disorder," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 47, no. 12, pp. 2011–2014, 2013
487. Y.-K. Kim, H.-G. Jung, A.-M. Myint, H. Kim, and S.-H. Park, "Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder," *Journal of Affective Disorders*, vol. 104, no. 1–3, pp. 91–95, 2007.
488. I. G. Barbosa, C. R. C. Nogueira, N. P. Rocha et al., "Altered intracellular signaling cascades in peripheral blood mononuclear cells from BD patients," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 47, no. 12, pp. 1949–1954, 2013.
489. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*. 2009 ; 48 : 111-136.
490. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med*. 2006 ; 119 : 166e17-166e28.
491. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009 ; 71 : 171-186.
492. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry*. 2010 ; 197 : 372-377.
493. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol*. 2002 ; 17 : 175-179.
494. Huang TL, Lin FC. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 ; 31 : 370-372.
495. De Berardis D, Conti CM, Campanella D et al. Evaluation of C-reactive protein and total serum cholesterol in adult patients with bipolar disorder. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 ; 21 : 319-324.
496. Tsai SY, Chung KH, Wu JY et al. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012 ; 136 (1-2) : 110-116
497. Doukhan R, Tamouza R, Leboyer M, Hamdani N. Les hypothèses immunoinflammatoires dans le trouble bipolaire. In : Bourgeois M, Gay C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires. Paris, Editions Lavoisier ,2013.
498. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord*. 2012 Jun;14(4):313-25.
499. Calabrese F¹, Rossetti AC¹, Racagni G¹, Gass P², Riva MA¹, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci*. 2014 Dec 22;8:430.
500. Bosch M, Castro J, Saneyoshi T, Matsuno H, Sur M, Hayashi Y. Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation. *Neuron*. 2014 Apr 16;82(2):444-59.
501. Maguire EA¹, Woollett K, Spiers HJ. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*. 2006;16(12):1091-101

502. Halaris A., Sharma A., Meresh E. Serum BDNF : A Potential Biomarker for Major Depressive Disorder and antidepressant Response Prediction. *Journal of Depression and Anxiety*. Published March 31, 2015
503. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013 Apr;30(4):297-306.
504. Erspamer, V., Asero, B., 1952. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 169, 800-801.
505. Udenfriend, S., Shore, P.A., Bogdanski, D.F., Weissbach, H., Brodie, B.B., 1957. Biochemical, physiological, and pharmacological aspects of serotonin. *Recent Prog Horm Res* 13, 1-13; discussion 14-1
506. Salter, M., Knowles, R.G., Pogson, C.I., 1989. How does displacement of albumin-bound tryptophan cause sustained increases in the free tryptophan concentration in plasma and 5-hydroxytryptamine synthesis in brain? *Biochem J* 262, 365-368.
507. Boadle-Biber, M.C., 1993. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 60, 1-15.
508. Henry, D.P., Bowsher, R.R., 1986. An improved radioenzymatic assay for plasma norepinephrine using purified phenylethanolamine N-methyltransferase. *Life Sci* 38, 1473-1483
509. Rudnick, G., 1977. Active transport of 5-hydroxytryptamine by plasma membrane vesicles isolated from human blood platelets. *J Biol Chem* 252, 2170-2174.
510. Cawthon, R.M., Breakefield, X.O., 1979. Differences in A and B forms of monoamine oxidase revealed by limited proteolysis and peptide mapping. *Nature* 281, 692-694.
511. Schiepers, O.J., Wichers, M.C., Maes, M., 2005. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 201-217.
512. Pardridge, W.M., 1983. Brain metabolism: a perspective from the blood-brain barrier. *Physiol Rev* 63, 1481-1535
513. Eccleston, D., Ashcroft, G.W., Crawford, T.B., 1965. 5-hydroxyindole metabolism in rat brain. A study of intermediate metabolism using the technique of tryptophan loading. II. Applications and drug studies. *J Neurochem* 12, 493-503.
514. Ashcroft, G.W., Eccleston, D., Crawford, T.B., 1965. 5-hydroxyindole metabolism in rat brain. A study of intermediate metabolism using the technique of tryptophan loading. I. Methods. *J Neurochem* 12, 483-492.
515. Young, S.N., Teff, K.L., 1989. Tryptophan availability, 5HT synthesis and 5HT function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 13, 373-379
516. Udenfriend, S., Weissbach, H., Sjoerdsma, A., 1956. Studies on tryptophan and serotonin in patients with malignant carcinoid. *Science* 123, 669.
517. Takikawa, O., Yoshida, R., Kido, R., Hayaishi, O., 1986. Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Biol Chem* 261, 3648-3653.
518. Schwarcz, R., Du, F., 1991. Quinolinic acid and kynurenic acid in the mammalian brain. *Adv Exp Med Biol* 294, 185-199
519. Yamamoto, S., Hayaishi, O., 1967. Tryptophan pyrrolase of rabbit intestine. D- and L-tryptophan-cleaving enzyme or enzymes. *J Biol Chem* 242, 5260-5266.
520. Hirata, F., Nomiya, S., Hayaishi, O., 1975. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Note I. Catalytic and molecular properties. *Acta Vitaminol Enzymol* 29, 288-290
521. Hayaishi, O., Hirata, F., Fujiwara, M., Senoh, S., Tokuyama, T., 1975. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Note II. Biological function. *Acta Vitaminol Enzymol* 29, 291-293.

522. Burkin, D.J., Kimbro, K.S., Barr, B.L., Jones, C., Taylor, M.W., Gupta, S.L., 1993. Localization of the human indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) gene to the pericentromeric region of human chromosome 8. *Genomics* 17, 262-263.
523. Babcock, T.A., Carlin, J.M., 2000. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine* 12, 588-594
524. Musso, T., Gusella, G.L., Brooks, A., Longo, D.L., Varesio, L., 1994. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood* 83, 1408-1411.
525. Coppen, A., Eccleston, E.G., Peet, M., 1973. Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patients. *Lancet* 2, 60-63.
526. Blier, P., de Montigny, C., 1994. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15, 220-226.
527. Byrne, G.I., Lehmann, L.K., Kirschbaum, J.G., Borden, E.C., Lee, C.M., Brown, R.R., 1986a. Induction of tryptophan degradation in vitro and in vivo: a gamma-interferon-stimulated activity. *J Interferon Res* 6, 389-396.
528. Bonaccorso, S., Marino, V., Biondi, M., Grimaldi, F., Ippoliti, F., Maes, M., 2002. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 72, 237-241.
529. Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P.J., Miller, A.H., Maes, M., Dantzer, R., 2002a. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 7, 468-473.
530. Kamata, M., Higuchi, H., Yoshimoto, M., Yoshida, K., Shimizu, T., 2000. Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 10, 129-132.
531. Launay, J.M., Copel, L., Callebert, J., Corvaia, N., Bricaire, F., Laplanche, J.L., Saal, F., Peries, J., 1989. Serotonin and human immunodeficiency viruses. *Nouv Rev Fr Hematol* 31, 159-161.
532. Stone, T.W., Darlington, L.G., 2002. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 1, 609-620.
533. Schwarcz, R., Whetsell, W.O., Jr., Mangano, R.M., 1983. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science* 219, 316-318.
534. Khaspekov, L., Kida, E., Victorov, I., Mossakowski, M.J., 1989. Neurotoxic effect induced by quinolinic acid in dissociated cell culture of mouse hippocampus. *J Neurosci Res* 22, 150-157.
535. Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H., 1998. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem* 70,299-307.
536. Muller, N., Schwarz, M.J., 2007. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 12, 988-1000.
537. Reynolds, G.P., Pearson, S.J., 1989. Increased brain 3-hydroxykynurenine in Huntington's disease. *Lancet* 2,979-980.
538. Heyes, M.P., 1996. The kynurenine pathway and neurologic disease. *Therapeutic strategies. Adv Exp Med Biol* 398, 125-129
539. Murr, C., B. Widner, B. Wirleitner and D. Fuchs (2002). "Neopterin as a marker for immune system activation." *Curr Drug Metab* 3(2): 175-187.
540. Kitagami, T., K. Yamada, H. Miura, R. Hashimoto, T. Nabeshima and T. Ohta (2003). "Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier." *Brain Res* 978(1-2): 104-114.
541. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675-92.

542. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1083:111-28
543. Lopresti AL, Drummond PD. . Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Aug 1;45:92-9
544. Boutzios G, Kaltsas G. Immune System Effects on the Endocrine System.
545. Nicolaidis NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):6-19
546. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992 Summer;16(2):115-30
547. Hing B, Gardner C, Potash JB. Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: implications for mood and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014 Oct;165B(7):541-54
548. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1655-62
549. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. . Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004 Jun;184:496-502
550. Lee RS, Sawa A. . Environmental stressors and epigenetic control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroendocrinology.* 2014;100(4):278-87.
551. Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Widdowson J, LaPlante P, Caldji C. Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Dev Neurosci.* 1996;18(1-2):49-72.
552. Fardet L, Petersen I, Nazareth I: Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *Am J Psychiatry* 2012;169:491-497.
553. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP: The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:912-919.
554. Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacol Rev.* 2012 Oct;64(4):901-38.
555. Hunter RG . Epigenetic effects of stress and corticosteroids in the brain. *Front Cell Neurosci.* 2012 Apr 19;6:18
556. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olie E, Salzmann A, Nicastro R, Guillaume S, *et al.* 2011. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*
557. MCGowan PO, Sasaki A, D'alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12:342–348
558. Chen J, Evans AN, Liu Y, Honda M, Saavedra JM, Aguilera G. 2012. Maternal deprivation in rats is associated with corticotrophin-releasing hormone (CRH) promoter hypomethylation and enhances CRH transcriptional responses to stress in adulthood. *J Neuroendocrinol* 24:1055–1064
559. White MG, Bogdan R, Fisher PM, Munoz KE, Williamson DE, Hariri AR. 2012. FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes Brain Behav* 11:869–878
560. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. 2009. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* 65:760–769
561. Beach SRH, Brody GH, Todorov AA, Gunter TD, Philibert RA. 2010. Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: An examination of the Iowa Adoptee sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B:710–713

562. Philibert RA, Sandhu H, Hollenbeck N, Gunter T, Adams W, Madan A. 2008. The relationship of 5HTT (SLC6A4) methylation and genotype on mRNA expression and liability to major depression and alcohol dependence in subjects from the Iowa Adoption Studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:543–549.
563. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. *Science*. 2013; 339:335–9.
564. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Nov;49:187-206.
565. Bellavance MA, Rivest S. The HPA - Immune Axis and the Immunomodulatory Actions of Glucocorticoids in the Brain. *Front Immunol*. 2014 Mar 31;5:136.
566. Chrousos GP et al. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. (1992)
567. Chrousos P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The new England Journal of Medicine* , Dec 2014
568. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993
569. Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Scribner KS, Pecoraro N, La Fleur SE, Houshyar H, Gomez F. Chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1018:141-50
570. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER, Leung DY. J Immunol. 1993 Oct 1;151(7):3460-6. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol*. 1993 Oct 1;151(7):3460-6.
571. Dallman MF, Akana SF, Strack AM, Scribner KS, Pecoraro N, La Fleur SE, Houshyar H, Gomez F. Chronic stress-induced effects of corticosterone on brain: direct and indirect. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1018:141-50
572. Johnson JD, O'Connor KA, Deak T, Spencer RL, Watkins LR, Maier SF. Prior stressor exposure primes the HPA axis. *Psychoneuroendocrinology*. 2002 Apr;27(3):353-65.
573. Schmidt ED, Janszen AW, Wouterlood FG, Tilders FJ. Interleukin-1-induced long-lasting changes in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH)--neurons and hyperresponsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Neurosci*. 1995 Nov;15(11):7417-26
574. Verkhratsky A, Butt A. *Glial neurobiology: a text book* New York : John Wiley and Sons Ltd, 2007
575. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 1387-94.
576. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* 2009 ; 27 : 119-45
577. Bechade C, Cantaut-Belarif Y, Bessis A. Microglial control of neuronal activity. *Front Cell Neurosci* 2013 ; 7 : 32.
578. Blank T, Prinz M. Microglia as modulators of cognition and neuropsychiatric disorders. *Glia* 2013 ; 61 : 62-70.
579. Legendre P, Le Corrionc H. Cellules microgliales et développement du système nerveux central chez l'embryon. *Med Sci (Paris)*2014 ; 30 : 147-52
580. Hernandez-Ontiveros, D.G., Tajiri, N., Acosta, S., Giunta, B., Tan, J., and Borlongan, C.V. (2013). Microglia activation as a biomarker for traumatic brain injury. *Front. Neurotrauma* 4, 30
581. Jack, C., Ruffini, F., Bar-Or, A., and Antel, J.P. (2005). Microglia and multiple sclerosis. *J. Neurosci. Res.* 81, 363–373.
582. Kaushal, V., and Schlichter, L.C. (2008). Mechanisms of Microglia-Mediated Neurotoxicity in a New Model of the Stroke Penumbra. *J. Neurosci.* 28, 2221–2230

583. Combs, C.K., Karlo, J.C., Kao, S.C., and Landreth, G.E. (2001). beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFalpha-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 1179–1188.
584. Bruce, A.J., Boling, W., Kindy, M.S., Peschon, J., Kraemer, P.J., Carpenter, M.K., Holtsberg, F.W., and Mattson, M.P. (1996). Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat. Med.* 2, 788–794.
585. Streit, W.J., Hurley, S.D., McGraw, T.S., and Semple-Rowland, S.L. (2000). Comparative evaluation of cytokine profiles and reactive gliosis supports a critical role for interleukin-6 in neuron-glia signaling during regeneration. *J. Neurosci. Res.* 61, 10–20
586. Rawji, K.S., and Yong, V.W. (2013). The benefits and detriments of macrophages/microglia in models of multiple sclerosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, 948976.
587. Wake, H., Moorhouse, A.J., Jinno, S., Kohsaka, S., and Nabekura, J. (2009). Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 3974–3980.
588. Blinzinger, K., and Kreutzberg, G. (1968). Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z. Für Zellforsch. Mikrosk. Anat. Vienna Austria* 1948 85, 145–157
589. Imann L, Hatcher JP, Hughes JP, et al. Up-regulation of P2X4 receptors in spinal microglia after peripheral nerve injury mediates BDNF release and neuropathic pain. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 11263-8
590. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003 ; 424 : 778-83.
591. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005 ; 438 : 1017-21
592. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNFalpha: amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 702-10.
593. Domercq M, Brambilla L, Pilati E, et al . P2Y1 receptor-evoked glutamate exocytosis from astrocytes: control by tumor necrosis factor-alpha and prostaglandins. *J Biol Chem* 2006 ; 281 :30684-96
594. Pascual, O., Ben Achour, S., Rostaing, P., Triller, A., and Bessis, A. (2012). Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, E197–205.
595. Mandolesi, G., Musella, A., Gentile, A., Grasselli, G., Haji, N., Sepman, H., Fresegna, D., Bullitta, S., Vito, F.D., Musumeci, G., et al. (2013). Interleukin-1 β Alters Glutamate Transmission at Purkinje Cell Synapses in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *J. Neurosci.* 33, 12105–12121.
596. Beggs, S., and Salter, M.W. (2010). Microglia-neuronal signalling in neuropathic pain hypersensitivity 2.0. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 474–480.
597. Coull, J.A.M., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M.W., and De Koninck, Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438, 1017–1021.
598. Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruhe HG, Klein HC, et al. (2014) Neuroinflammation in bipolar disorder – A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* 40:219–225. Hamidi M, Drevets WC, Price JL
599. Rao J.S. , G.J. Harry, S.I. Rapoport, H.W. Kim Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients *Mol Psychiatry*, 15 (2010), pp. 384–392
600. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinski F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015 Aug 6;300:141-54.

601. W. Beumer, S.M. Gibney, R.C. Drexhage, L. Pont-Lezica, J. Doorduyn, H.C. Klein, *et al.* The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes *J Leuk Biol*, 92 (2012), pp. 959–975
602. S. Rege, S.J. Hodgkinson Immune dysregulation and autoimmunity in bipolar disorder: synthesis of the evidence and its clinical application *Aust N Z J Psychiatry*, 47 (2013), pp. 1136–1151
603. Favier A. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin*. 1997 ; 55 : 9-16.
604. Fulbert JC, Cals MJ. Les radicaux libres en biologie clinique : origine, rôle pathogène et moyen de défense. *Path Biol*. 1992 ; 40 : 66-77.
605. de Beaurepaire R. Le stress oxydatif et ses conséquences sur l'humeur. *Culture Psy Neurosciences*. 2012 ; 22 : 8-9.
606. Andreatza AC, Cassini C, Rosa AR et al. Serum S100 and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007 ; 41 : 523-529.
607. Machado-Vieira R, Andreatza AC, Viale CI et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode : a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007 ; 421 : 33-36.
608. Berk M, Copolov DL, Dean O et al. Antioxidant treatment of the glutathione deficiency in bipolar disorder with N-acetylcysteine : a double blind randomised placebo controlled trial. *Bipolar Disord*. 2007b ; 9 : 8-9.
609. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza AC et al. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 ; 14 : 123-130.
610. Andreatza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex i activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 ; 67 : 360-368.
611. Che Y, Wang JF, Shao L et al. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *J Psychiatry Neurosci*. 2010 ; 35 : 296-302.
612. Wang JF, Shao L, Sun X et al. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009 ; 11 : 523-529.
613. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001 ; 25 : 463-493
614. Benes FM, Walsh J, Bhattacharyya S et al. DNA fragmentation decreased in schizophrenia but not bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ; 60 : 359-364
615. Andreatza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder : a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008 ; 111 : 135-144
616. Kapczinski F, Frey BN, Andreatza AC et al. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Revista Brasileira D Psiquiatria*. 2008 ; 30 : 243-245.
617. Andreatza AC, Frey BN, Erdtmann B et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007 ; 153 : 27-32.
618. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A et al. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2006 ; 60 : 889-891
619. Saretzki G, von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 ; 959 : 24-29.
620. Harvey, A.G., 2008. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry* 165 (7), 820–829
621. Lange, T., Dimitrov, S., Born, J., 2010. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1193, 48–59.

622. Mullington, J.M., Haack, M., Toth, M., Serrador, J.M., Meier-Ewert, H.K., 2009. Cardiovascular, inflammatory and metabolic consequences of sleep deprivation. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 51, 294–302
623. Etain, B., Heny, C., Bellivier, F., Mathieu, F., Leboyer, M., 2008. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 10, 867–876.
624. Wager-Smith, K., Markou, A., 2011. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 742–764.
625. Leonard, B.E., 2010. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr. Immunol. Rev.* 3, 205–212
626. Eaton WW, Pederson MG, Nielson PR. Autoimmune diseases, bipolar disorder and and non-affective psychosis. *Bipolar Disorder* , 2010, 12 : 638-646
627. Kupka RW, Regeer EJ. Bipolar mood disorders. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2007, 151 : 2256-2260
628. Vonk R, Van Der Schot AC, Kahn RS et al. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability for bipolar disorder ? *Biol Psychiatry* , 2007, 62 : 135-140
629. Hamdani, N., Tamouza, R., Leboyer, M., 2012. Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front. Biosci.* 4, 2170–2182 (Elite Ed).
630. Scott, J., McNeill, Y., Cavanagh, J., Cannon, M., Murray, R., 2006. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: systematic review. *Br. J. Psychiatry* 189, 3–11
631. Sutkowski, N., Conrad, B., Thorley-Lawson, D.A., Huber, B.T., 2001. Epstein–Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen. *Immunity* 15 (4), 579–589.
632. Griffiths, D.J., 2001. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.* 2 (6), 1017.
633. Weis, S., Llenos, I.C., Sabunciyan, S., Dulay, J.R., Isler, L., Yolken, R., Perron, H., 2007. 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.* 114 (5), 645–655.
634. Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C., Origoni, A.E., Cole, S., Krivogorsky, B., Yolken, R.H., 2004. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 55 (6), 588–593.
635. P. McGuffin, F. Rijdsdijk, M. Andrew, P. Sham, R. Katz, and A. Cardno, “The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression,” *Archives of General Psychiatry*, vol. 60, no. 5, pp. 497–502, 2003.
636. C.-U. Pae, K.-U. Lee, H. Han, A. Serretti, and T.-Y. Jun, “Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population,” *Psychiatry Research*, vol. 125, no. 1, pp. 65–68, 2004.
637. Clerici M, B. Arosio, E. Mundo et al., “Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders,” *CNS Spectrums*, vol. 14, no. 8, pp. 419–425, 2009.
638. I. V. Meira-Lima, A. C. Pereira, G. F. Mota et al., “Analysis of a polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor alpha gene in schizophrenia and bipolar disorder: further support for an association with schizophrenia,” *Molecular Psychiatry*, vol. 8, pp. 718–720, 2003..
639. S. Papiol, V. Molina, M. Desco et al., “Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13),” *Genes, Brain and Behavior*, vol. 7, no. 7, pp. 796–801, 2008.
640. S. Papiol, A. Rosa, B. Guti’errez et al., “Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder,” *Journal of Medical Genetics*, vol. 41, no. 3, pp. 219–223, 2004.

641. S. J. Kim, H. J. Lee, H. G. Koo et al., "Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder," *Psychiatric Genetics*, vol. 14, no. 3, pp. 165–167, 2004.
642. U. T. Hacker, S. Erhardt, K. Tschoep, T. Jelinek, and S. Endres, "Influence of the IL-1Ra gene polymorphism on in vivo synthesis of IL-1Ra and IL-1 β after live yellow fever vaccination," *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 125, no. 3, pp. 465–469, 2001.
643. A.C. Altamura, E. Mundo, E. Cattaneo et al., "The MCP-1 Gene (SCYA2) and mood disorders: preliminary results of a case-control association study," *NeuroImmunoModulation*, vol. 17, no. 2, pp. 126–131, 2010.
644. I. Pedroso, A. Lourdasamy, M. Rietschel et al., "Common genetic variants and gene-expression changes associated with bipolar disorder are over-represented in brain signaling pathway genes," *Biological Psychiatry*, vol. 72, no. 4, pp. 311–317, 2012.
645. R. C. Padmos, M. H. J. Hillegers, E. M. Knijff et al., "A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes," *Archives of General Psychiatry*, vol. 65, no. 4, pp. 395–407, 2008.
646. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Aug 4;53:23-34. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.013. Epub 2014 Jan 25. Review.
647. Rao JS, Rapoport SI. Mood-stabilizers target the brain arachidonic acid cascade. *Curr Mol Pharmacol*. 2009 ; 2 : 207-214.
648. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*. 2004 ; 82 : 309-313.
649. Doukhan R, Tamouza R, Leboyer M, Hamdani N. Les hypothèses immunoinflammatoires dans le trouble bipolaire. In : Bourgeois M, Gay C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires. Paris, Editions Lavoisier ; 2013 : sous presse.
650. Basselin M, Kim HW, Chen M, Ma K, Rapoport SI, Murphy RC, et al. Lithium modifies brain arachidonic and docosahexaenoic metabolism in rat lipopolysaccharide model of neuroinflammation. *J Lipid Res* 2010;51(5):1049–56.
651. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW, et al. An imbalance in the production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord* 2007;9(7):743–53.
652. Bubak-Satora M, Skowron-Cendrzak A, Kubera M. The effect of lithium chloride treatment on cell-mediated immunity in mice. *Folia Biol (Krakow)*. 1991 ; 39 : 21-24.
653. Krause I, Cohen J, Blank M et al. Distribution of two common idiotypes of anticardiolipin antibodies in sera of patients with primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and monoclonal gammopathies. *Lupus*. 1992 ; 1(2) : 91-96.
654. Nahman S, Belmaker R, Azab AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells. *Innate Immun*. 2012 ; 18 : 447-458.
655. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(4):401–12
656. Lee HJ, Rao JS, Chang L, Rapoport SI, Kim HW. Chronic imipramine but not bupropion increases arachidonic acid signaling in rat brain: is this related to 'switching' in bipolar disorder? *Mol Psychiatry* 2010;15(6):602–14
657. Piomelli D, Pilon C, Giros B, Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. Dopamine activation of the arachidonic acid cascade as a basis for D1/D2 receptor synergism. *Nature* 1991;353(6340):164–7.

658. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(1):42–8
659. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110(5–6): 255–8.
660. Berk M, Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O'Neil A, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med* 2013;11:11–74. [74,7015].
661. Almeida OP, Alfonso H, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L. Aspirin use, depression, and cognitive impairment in later life: the health in men study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(5): 990–2.
662. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(4):227–31.
663. Stolk P, Souverein PC, Wilting I, Leufkens HG, 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;82(1):9–14.
664. Savitz J, Preskorn S, Teague TK, Drevets D, Yates W, Drevets W. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial. *BMJ Open* 2012;2(1).
665. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012;141(2–3):308–14.
666. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety* 2009;26(7):607–11.
667. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(2):87–94
668. Maes M. Targeting cyclooxygenase-2 in depression is not a viable therapeutic approach and may even aggravate the pathophysiology underpinning depression. *Metab Brain Dis* 2012;27(4):405–13.
669. Levine J, Cholestoy A, Zimmerman J. Possible antidepressant effect of minocycline. *Am J Psychiatry* 1996;153(4):582.
670. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res* 2012;235(2):302–17
671. Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, Soczynska JK, Custodio CS, Cordeiro RC, et al. Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *J Psychiatr Res* 2013;47(10):1521–9.
672. Krishnan R, Cella D, Leonardi C, Papp K, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1275–7

673. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367(9504):29–35
674. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013;70(1):31–41.
675. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12(2):225–9
676. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54(3):438–63
677. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008;79(3–5):101–8
678. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008;24(2):140–7
679. Su KP, Wang SM, Pae CU. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(12):1519–34.
680. Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(1):61–4.
681. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ et al. Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression : association between use of statins and aspirin, and the risk of de novo major depression. *Psychother Psychosomat.* 2010 ; 79 : 323-325.
682. Stafford L, Berk M. The use of statins after cardiac intervention is associated with reduced risk of subsequent depression: Proof of concept for the inflammatory and oxidative hypotheses of depression? *J Clin Psychiatry.* 2011 ; 72 : 1229-1235.
683. Semion K, Dorsey J, Bourgeois J. Intravenous valproate use in bipolar II disorder after gastric bypass surgery. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:427-429.
684. Mitchell JE, Crosby RD, Ertelt TW, et al. The desire for body contouring surgery after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008;18:1308-1312.
685. Visser, M., L. M. Bouter, G. M. McQuillan, M. H. Wener and T. B. Harris (1999). "Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults." *JAMA* 282(22): 2131-2135
686. Olszanecka-Glinianowicz, M., B. Zahorska-Markiewicz, J. Janowska and A. Zurakowski (2004). "Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity." *Metabolism* 53(10):1268-1273
687. Hofso, D., T. Ueland, H. Hager, T. Jenssen, J. Bollerslev, K. Godang, P. Aukrust, J. Roislien and J. Hjelmessaeth (2009). "Inflammatory mediators in morbidly obese subjects: associations with glucose abnormalities and changes after oral glucose." *Eur J Endocrinol* 161(3): 451-458.
688. Park, H. S., J. Y. Park and R. Yu (2005). "Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6." *Diabetes Res Clin Pract* 69(1): 29-35.

689. Hermsdorff, H. H., M. A. Zulet, B. Puchau and J. A. Martinez (2010). "Central Adiposity Rather Than Total Adiposity Measurements Are Specifically Involved in the Inflammatory Status from Healthy Young Adults." *Inflammation*.
690. Milner, J. J. and M. A. Beck (2012). "The impact of obesity on the immune response to infection." *Proc Nutr Soc* 71(2): 298-306.
691. Hotamisligil, G. S., P. Arner, J. F. Caro, R. L. Atkinson and B. M. Spiegelman (1995).
692. "Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance." *J Clin Invest* 95(5): 2409-2415
693. Poitou, C., C. Coussieu, C. Rouault, M. Coupaye, R. Canello, J. F. Bedel, M. Gouillon, J. L. Bouillot, J. M. Oppert, A. Basdevant and K. Clement (2006). "Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status." *Obesity (Silver Spring)* 14(2): 309-318.
694. Clement, K., N. Viguerie, C. Poitou, C. Carette, V. Pelloux, C. A. Curat, A. Sicard, S. Rome, A. Benis, J. D. Zucker, H. Vidal, M. Laville, G. S. Barsh, A. Basdevant, V. Stich, R. Canello and D. Langin (2004). "Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects." *FASEB J* 18(14): 1657-1669.
695. Fain, J. N., A. K. Madan, M. L. Hiler, P. Cheema and S. W. Bahouth (2004). "Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans." *Endocrinology* 145(5): 2273-2282.
696. Ahima, R. S. and J. S. Flier (2000a). "Adipose tissue as an endocrine organ." *Trends Endocrinol Metab* 11(8): 327-332
697. Friedman, J. M. and J. L. Halaas (1998). "Leptin and the regulation of body weight in mammals." *Nature* 395(6704): 763-770.
698. Ahima, R. S. and J. S. Flier (2000b). "Leptin." *Annu Rev Physiol* 62: 413-437.
699. Harle, P. and R. H. Straub (2006). "Leptin is a link between adipose tissue and inflammation." *Ann N Y Acad Sci* 1069: 454-462.
700. Xu, H., G. T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C. J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J. S. Ross, L. A. Tartaglia and H. Chen (2003). "Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance." *J Clin Invest* 112(12): 1821-1830.
701. Curat, C. A., A. Miranville, C. Sengenès, M. Diehl, C. Tonus, R. Busse and A. Bouloumie (2004). "From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes." *Diabetes* 53(5): 1285-1292.
702. Wellen, K. E. and G. S. Hotamisligil (2003). "Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue." *J Clin Invest* 112(12): 1785-1788.
703. Lumeng, C. N., J. L. Bodzin and A. R. Saltiel (2007). "Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization." *J Clin Invest* 117(1): 175-184.
704. Zeyda, M., D. Farmer, J. Todoric, O. Aszmann, M. Speiser, G. Gyori, G. J. Zlabinger and T. M. Stulnig (2007). "Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production." *Int J Obes (Lond)* 31(9): 1420-1428.
705. Aron-Wisnewsky, J., J. Tordjman, C. Poitou, F. Darakhshan, D. Hugol, A. Basdevant, A. Aissat, M. Guerre-Millo and K. Clement (2009). "Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss." *J Clin Endocrinol Metab* 94(11): 4619-4623
706. Winer, S. and D. A. Winer (2012). "The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance." *Immunol Cell Biol*.
707. Rocha, V. Z., E. J. Folco, G. Sukhova, K. Shimizu, I. Gotsman, A. H. Vernon and P. Libb (2008). "Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity." *Circ Res* 103(5): 467-476.

708. Goossens, G. H., E. E. Blaak, R. Theunissen, A. M. Duijvestijn, K. Clement, J. W. Tervaert and M. M. Thewissen (2012). "Expression of NLRP3 inflammasome and T cell population markers in adipose tissue are associated with insulin resistance and impaired glucose metabolism in humans." *Mol Immunol* 50(3): 142-149.
709. Deiluiis, J., Z. Shah, N. Shah, B. Needleman, D. Mikami, V. Narula, K. Perry, J. Hazey, T. Kampfrath, M. Kollengode, Q. Sun, A. R. Satoskar, C. Lumeng, S. Moffatt-Bruce and S. Rajagopalan (2011). "Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers." *PLoS One* 6(1): e16376.
710. Zeyda, M., J. Huber, G. Prager and T. M. Stulnig (2011). "Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients." *Obesity (Silver Spring)* 19(4): 743-748.
711. Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., Spiegelman, B.M., 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87-91
712. Fain, J.N., Bahouth, S.W., Madan, A.K., 2004. TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28, 616-622.
713. Coppack, S.W., 2001. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60, 349-356.
714. Bullo, M., Garcia-Lorda, P., Megias, I., Salas-Salvado, J., 2003. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 11, 525-531.
715. Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Katz, D.R., Miles, J.M., Yudkin, J.S., Klein, S., Coppack, S.W., 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 4196-4200.
716. Bastard, J.P., Jardel, C., Delattre, J., Hainque, B., Bruckert, E., Oberlin, F., 1999. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 99, 2221-2222
717. Ihle, J.N., Witthuhn, B.A., Quelle, F.W., Yamamoto, K., Silvennoinen, O., 1995. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annual review of immunology* 13, 369-398
718. Ihle, J.N., Witthuhn, B.A., Quelle, F.W., Yamamoto, K., Silvennoinen, O., 1995. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors. *Annual review of immunology* 13, 369-398
719. Robinson K1, Prins J, Venkatesh B *Crit Care*. 2011 Apr 20;15(2):221. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011 Apr 20;15(2):221.
720. Abeles D, Shikora SA. Bariatric surgery: current concepts and future directions. *Aesthet Surg J*. 2008;28:79-84.
721. Koch TR, Finelli FC. Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:109-124.
722. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (Nov 1978). "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity". *Br J Psychiatry* 133
723. Beck, A. T., Steer, R.A., & Garbin, M.G. (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100.
724. Stepan C.M, Lazar MA *J Intern Med*. The current biology of resistin. *J Intern Med*. 2004 Apr;255(4):439-47.
725. Stepan C.M, Lazar MA *J Intern Med*. The current biology of resistin. *J Intern Med*. 2004 Apr;255(4):439-47.

726. Maachi, M., L. Pieroni, E. Bruckert, C. Jardel, S. Fellahi, B. Hainque, J. Capeau and J. P. Bastard (2004). "Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFalpha, leptin and IL-6 levels in obese women." *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(8): 993-997.
727. Fontana, L., J. C. Eagon, M. E. Trujillo, P. E. Scherer and S. Klein (2007). "Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans." *Diabetes* 56(4): 1010-1013
728. Moreira, A. P., T. F. Texeira, A. B. Ferreira, M. do Carmo Gouveia Peluzio and R. de Cassia Goncalves Alfenas (2012). "Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia." *Br J Nutr* 108(5): 801-809.
729. Da Silva V., Da Silva R. et al. Mood disorders are highly prevalent but underdiagnosed among patients seeking bariatric surgery. *Obes Surg* , 15 jan 2015
730. Centorrino F, Wurtman JJ, Duca KA, Fellman VH et al. Weight loss in overweight patients maintained on atypical antipsychotic agents. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jun;30(6):1011-6
731. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. *Obes Surg*. 2004 May;14(5):589-600. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity : implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004 May;14(5):589-600.
732. Dalmas E et al. T cell-derived IL-22 amplifies IL-1 β -driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, édition en ligne du 11 février 2014
733. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015 Jul;67(7):506-13 2015
734. Brazier JE¹, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;
735. Brethauer S A, Chand B, Schauer PR. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence. *Cleve Clin J Med* 2006; 73/11: 993-1007.
736. Liu Cs, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre. Obesity and obesity disorder : synergic neurotoxic effects ? *Curr Psychiatry Rep* (2012)
737. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012;68(4):701–11.
738. Cui Y, Gao YT, Cai Q, Qu S, Cai H, Li HL, et al. Associations of leukocyte telomere length with body anthropometric indices and weight change in chinese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;1–7
739. Cui Y, Gao YT, Cai Q, Qu S, Cai H, Li HL, et al. Associations of leukocyte telomere length with body anthropometric indices and weight change in chinese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;1–7
740. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010 Feb;74(2):213-20. Review.
741. Hh
742. Dinel AL, André C, Aubert A, Ferreira G, Layé S, Castanon N. Lipopolysaccharide-induced brain activation of the indoleamine 2,3-dioxygenase and depressive-like behavior are impaired in a mouse model of metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* (2014) 40:48–5910.

743. Erion JR, Wosiski-Kuhn M, Dey A, Hao S, Davis CL, Pollock NK, et al. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* (2014) 34:2618
744. De Souza, C.T., Araujo, E.P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R.L., Boschero, A.C., et al., 2005. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 146 (10), 4192–4199.
745. Jeon, B.T., Jeong, E.A., Shin, H.J., Lee, Y., Lee, D.H., Kim, H.J., et al., 2012. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* 61 (6), 1444–1454.
746. Milanski, M., Degasperi, G., Coope, A., Morari, J., Denis, R., Cintra, D.E., et al., 2009. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J. Neurosci.* 29 (2), 359–370.
747. Thaler, J.P., Yi, C.X., Schur, E.A., Guyenet, S.J., Hwang, B.H., Dietrich, M.O., et al., 2012. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* 122 (1), 153–162. Thirumangalakudi, L., Prakasam,
748. Cazes, F., Cohen, J.I., Yau, P.L., Talbot, H., Convit, A., 2011. Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Res.* 1373, 101–109.
749. Sasaki, A., de Vega, W.C., St-Cyr, S., Pan, P., McGowan, P.O., 2013. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood *Neuroscience* 240, 1–12.
750. Daly M. The relationship of C-reactive protein obesity-related depressive symptoms : a longitudinal study. *Obesity (SilverSpring)* (2013) 21:248–50. doi:10.1002/oby.20051
751. Shelton RC , Miller AH. Eating ourselves to death (and despair) : the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* (2010) 91:275–99.doi:10.1016/j.pneurobio.2010.04.004
752. Ladwig KH , Marten-Mittag B, Lowel H ,Doring A, Koenig W. Influence of depressive mood on the association of CRP and obesity in 3205 middle aged healthy men. *Brain Behav Immun* (2003) 17:26 75.doi:10.1016/S0889- 1591(03)00056-4
753. Capuron L, Su S, Miller AH, Bremner JD, Goldberg J, Vogt GJ, et al. Depressive symptoms and metabolic syndrome: Is inflammation the underlying link? *Biol Psychiatry* (2008)
754. Lee, J.W., Lee, Y.K., Yuk, D.Y., Choi, D.Y., Ban, S.B., Oh, K.W., et al., 2008. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J. Neuroinflamm.* 5, 37.
755. Yaffe, K., A. Kanaya, K. Lindquist, E. M. Simonsick, T. Harris, R. I. Shorr, F. A. Tykavsky and A. B. Newman (2004). "The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline." *JAMA* 292(18): 2237-2242.
756. Sweat, V., V. Starr, H. Bruehl, A. Arentoft, A. Tirsi, E. Javier and A. Convit (2008). "C-reactive protein is linked to lower cognitive performance in overweight and obese women." *Inflammation* 31(3): 198-207.
757. Marioni, R. E., M. W. Strachan, R. M. Reynolds, G. D. Lowe, R. J. Mitchell, F. G. Fowkes, B. M. Frier, A. J. Lee, I. Butcher, A. Rumley, G. D. Murray, I. J. Deary and J. F. Price (2010). "Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study." *Diabetes* 59(3): 710-713
758. Ashley, D.V., Fleury, M.O., Golay, A., Maeder, E., Leathwood, P.D., 1985. Evidence for diminished brain 5-hydroxytryptamine biosynthesis in obese diabetic and non-diabetic humans. *The American journal of clinical nutrition* 42, 1240-1245
759. Brandacher, G., Winkler, C., Aigner, F., Schwelberger, H., Schroecksnadel, K., Margreiter, R., Fuchs, D., Weiss, H.G., 2006. Bariatric surgery cannot prevent tryptophan

- depletion due to chronic immune activation in morbidly obese patients. *Obes Surg* 16, 541-548.
760. Leonard, B.E., 2005. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 20 Suppl 3, S302-306.
761. Capuron, L., Dantzer, R., 2003. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain, behavior, and immunity* 17 Suppl 1, S119-124
762. Pacifico, L., Di Renzo, L., Anania, C., Osborn, J.F., Ippoliti, F., Schiavo, E., Chiesa, C., 2006. Increased T-helper interferon-gamma-secreting cells in obese children. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 154, 691-697.
763. Brandacher, G., Hoeller, E., Fuchs, D., Weiss, H.G., 2007. Chronic immune activation underlies morbid obesity: isIDO a key player? *Current drug metabolism* 8, 289-295.
764. Reininghaus EZ, McIntyre RS, Reininghaus B, Geisler S, Bengesser SA, Lackner N, Hecht K, Birner A, Kattnig F .Tryptophan breakdown is increased in euthymic overweight individuals with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 2014 Jun;16(4):432-40
765. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):804-17
766. Duclos M¹, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Oct;55(4):447-54.
767. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, et al (2003) Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 434–439
768. Block G, Dietrich M, Norkus EP, et al (2002) Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 156: 274–285.
769. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al (2002) Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 288: 2008–2014
770. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al (2007) The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17: 590–597.
771. Marseglia L¹, Manti S², D'Angelo G³, Nicotera A⁴, Parisi E⁵, Di Rosa G⁶, Gitto E⁷, Arrigo T⁸ Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Dec 26;16(1):378-400.
772. Freeman LR¹, Zhang L, Nair A, Dasuri K, Francis J, Fernandez-Kim SO, Bruce-Keller AJ, Keller JN. Obesity increases cerebrocortical reactive oxygen species and impairs brain function. *Free Radic Biol Med.* 2013 Mar;56:226-33
773. Pepping JK¹, Freeman LR, Gupta S, Keller JN, Bruce-Keller AJ. . NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Feb 15;304(4)
774. Tucsek Z¹, Toth P¹, Sosnowska D¹, Gautam T¹, Mitschelen M¹, Koller A², Szalai G³, Sonntag WE⁴, Ungvari Z⁵, Csiszar A⁶. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Oct;69(10):1212-26
775. Miller, A.A., and Spencer, S.J. (2014). Obesity and neuro inflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.* 42, 10–21.
776. Erion, J.R., Wosiski-Kuhn, M., Dey, A., Hao, S., Davis, C.L., Pollock, N.K., et al. (2014). Obesity elicits interleukin1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 34, 2618–2631. doi:10.1523/JNEUROSCI.4200-13.2014

777. Tucsek,Z.,Toth,P.,Sosnowska,D.,Gautam,T.,Mitschelen,M.,Koller,A.,etal. (2014a). Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in Beta-amyloid generation and Alzheimer's disease
778. Myers MG , Cowley MA , Münzberg H 2008 Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 70:537–556
779. Harvey J 2007 Leptin: a diverse regulation of neuronal function. *J Neurochem* 100:307–313
780. Hamann A , Matthaei S 1996 Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:293–300
781. Yamada N¹, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology*. 2011 Jul;152(7):2634-43
782. Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Henry, M. J., Nicholson, G. C., Kotowicz, M. A., et al. (2008). Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *Journal of Affective Disorders*, 107(1–3), 221–225.
783. Diniz BS¹, Teixeira AL, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. 2 Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res*. 2012 Aug;46(8):1081-5.
784. Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng SY, Liu M, Ding J, Scherer PE, Liu F, Lu XY. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jul 24;109(30):12248-53
785. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2012 Mar;46(3):389-93
786. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Vidal H, Hainque B. Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000 ; 2 : 323-5.
787. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 968-70.
788. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002 ; 105 : 564-9.
789. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 3338-42.
790. Chazot F, Ba sdevant A, Coussieu C, Clement K. Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obes Surg* 2005;15 (1):11-23.
791. Poitou C, Viguierie N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, Coussieu C, Gauthier E, Courtine M, Zucker JD, Barsh GS, Saris W, Bruneval P, Basdevant A, Langin D, Clement K. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;48 (3):519-28
792. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006;5(3):192–9.
793. Rośc D et al. *J Zhejiang*. CRP, but not TNF- α or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment. *Univ Sci. B* (2015)

794. Clement K, Viguerie N, Poitou C, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J* 2004 ; 18 : 1657-69.
795. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):544–51
796. Imayama I, Ulrich CM, Alfano CM, Wang C, Xiao L, Wener MH, et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Res* 2012;72(9): 2314–26.
797. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM, et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008;158(2):179–87.
798. Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, Rock CL, Mills PJ. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med* 2011;18(4):333–41
799. Snel M, van Diepen JA, Stijnen T, Pijl H, Romijn JA, Meinders AE, et al. Immediate and long-term effects of addition of exercise to a 16-week very low calorie diet on low-grade inflammation in obese, insulin-dependent type 2 diabetic patients. *Food Chem Toxicol* 2011;49(12):3104–11.
800. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors. *Hormones (Athens)* 2006;5(3):192–9.
801. Ozcelik O, Ozkan Y, Karatas F, Kelestimur H. Exercise training as an adjunct to orlistat therapy reduces oxidative stress in obese subjects. *Tohoku J Exp Med* 2005;206(4): 313–8.
802. Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, Vigil SV, Parizotto EB, Inacio DB, et al. Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg* 2010;20(9):1236–44.
803. Strohacker, K., McFarlin, B. K., 2010. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation (Elite ed.). *Front. Biosci.* 2, 98–104.
804. Anderson, E. K., Gutierrez, D. A., Kennedy, A., Hastay, A. H., 2013. Weight cycling increases T-cell accumulation in adipose tissue and impairs systemic glucose tolerance. *Diabetes* 62, 3180–3188
805. Reininghaus EZ, Lackner N, Fellendorf FT, Bengesser S, Birner A, Reininghaus B, Unterweger R, Platzer M. Weight cycling in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015 Jan 15
806. Poitou C, Coussieu C, Rouault C, Coupaye M, Cancellato R, Bedel JF, Gouillon M, Bouillot JL, Oppert JM, Basdevant A, Clément K. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Feb;14(2):309-18.
807. Illan-Gomez F, Gonzalvez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, c-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012;22(6):950–5.
808. Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012 Aug;61(8):789-807
809. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Mariat D, Corthier G. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010 Dec;59(12):3049-57
810. Schneck AS¹, Iannelli A, Patouraux S, Rousseau D, Bonnafous S, Bailly-Maitre B, Le Thuc O, Rovere C, Effects of sleeve gastrectomy in high fat diet-induced obese mice:

- respective role of reduced caloric intake, white adipose tissue inflammation and changes in adipose tissue and ectopic fat depots. *Surg Endosc.* 2014 Feb;28(2):592-602
811. Emery CF, Fondow MD, Schneider CM, Christofi FL, Hunt C, Busby AK, Needleman BJ, Melvin WS, Elsayed-Awad HM. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. *Obes Surg.* 2007 Jun;17(6):759-63.
 812. Capuron L, Poitou C, Machaux-Tholliez D, Frochot V, Bouillot JL, Basdevant A, Layé S, Clément K. Relationship between adiposity, emotional status and eating behaviour in obese women: role of inflammation. *Psychol Med.* 2011 Jul;41(7):1517-28.
 813. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. Improved serum leptin and ghrelin following bariatric surgery predict better postoperative cognitive function. *J Clin Neurol.* 2015 Jan;11(1):48-56.
 814. Grayson BE, Fitzgerald MF, Hakala-Finch AP, Ferris VM, Begg DP, Tong J, Woods SC, Seeley RJ, Davidson TL, Benoit SC. Improvements in hippocampal-dependent memory and microglial infiltration with calorie restriction and gastric bypass surgery, but not with vertical sleeve gastrectomy. *Int J Obes (Lond).* 2014 Mar;38(3):349-56.
 815. Lasselin J¹, Layé S, Dexpert S, Aubert A, Gonzalez C, Gin H, Capuron L. Fatigue symptoms relate to systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Brain Behav Immun.* 2012 Nov;26(8):1211-9
 816. Hawkins MA, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Crosby RD, Mitchell JE, Gunstad J. The Association Between Reduced Inflammation and Cognitive Gains After Bariatric Surgery. *Psychosom Med.* 2014 Dec 4.
 817. Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Nov-Dec;10(6):1123-8.
 818. Arismendi E, Rivas E, Agustí A, Ríos J, Barreiro E, Vidal J, Rodriguez-Roisin R. The systemic inflammome of severe obesity before and after bariatric surgery. *PLoS One.* 2014 Sep 19;9(9)
 819. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jun;21(6):968-70.
 820. HAS : Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours
Septembre 2011
 821. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
 822. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO Techn RepSer* 2000;(894).
 823. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007;107(10):1755- 67.
 824. Poobalan AS, Aucott LS, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev* 2007;8(6):503-13.
 825. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: NIH; 1998.
 826. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.
 827. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009;22(1):93-108.
 828. Anderson JW¹, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. . Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001 Nov;74(5):579-84.

829. Wing RR¹, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2005 Jul;82
830. FRANZ, J. VanWORMER, A. Lauren Crain et al. Weight-loss Outcomes : A systematic Review and Meta-Analysis of weight-Loss Clinical Trials with a minimum 1-Year Follow-Up. *Journal of the American Dietetic Association.* 2007
831. Hansel B., Giral P., Bruckert E. L'enquête internet nationale Dukan, et après ? *Obésité* 2011 ; 6 : 14—153
832. Lecerf J.M. Obésité. Pourquoi les régimes échouent-ils ? *Nutrition et métabolisme*
833. US Food and Drug Administration. FDA approves weight-management drug Qsymia. Press release; July 17, 2012. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm. Accessed August 28, 2013.
834. Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules [prescribing, information]. Mountain View, CA: VIVUS; April 2013.
835. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:1341-1352. Erratum in: *Lancet.* 2011;377:1494.
836. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/ topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:330-342.
837. Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jun;13(6):831-41
838. US Food and Drug Administration. FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. Press release; July 17, 2012
839. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al; for the Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010;363:245-256.
840. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al; for the BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3067-3077
841. Bojanowska E.. Physiology and pathophysiology of glucagons-like peptide 1 (GLP-1) : The role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity and stress. *Med Sci Monit* 2005
842. Mayor S. Liraglutide improves weight loss in people who are overweight or obese, study shows. *BMJ.* 2015 Jul 1;35
843. Budai KA, Mirzahosseini A, Noszál Béla, Tóth G. The pharmacotherapy of obesity. *Pharm Hung.* 2015;85(1):3-17
844. Haute Autorité de Santé. Recommendation de bonnes pratiques. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. 2009.
845. Haute Autorité de Santé – Brochure d'information pour le patient – Chirurgie de l'obésité. Ce qu'il faut savoir avant de se décider.
846. Basdevant Arnaud. *Traité de médecine et chirurgie de l'obésité.* Chapitre 88 par Vincent Frering. Paris : Lavoisier, 2011, p.571-575
847. Mason EE, Amaral J, Cowan Jr. GS, Deitel M, Gleysteen JJ, et al. Standards for reporting results. *Obes Surg* 1994 ; 4 : 56-65.
848. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23 ;357(8) :741-52
849. Committee et al. Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* (2012)

850. Boza C, Gamboa C, Salinas J, Achurra P, Vega A, Pérez G. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 May-Jun;8(3):243-9.
851. Paluszkiwicz R, Kalinowski P, Wróblewski T et al. Prospective randomized clinical trial of laparoscopic sleeve gastrectomy versus open Roux-en-Y gastric bypass for the management of patients with morbid obesity. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2012 ; 7 : 225-32
852. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS Jr, Eid G. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):62-70
853. Arterburn D, Bogarta A, Colemand K et al. Comparative effectiveness of bariatric surgery vs. nonsurgical treatment of type 2 diabetes among severely obese adults. *Obes Res Clin Pract* 2013 ; 7 : e258-68.
854. Schauer P, Kashya S, Wolski K et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Eng J Med* 2012 ; 362 : 1-10
855. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2002-13.
856. Zhang N, Maffei A, Cerabona T et al. Reduction in obesity-related comorbidities: is gastric bypass better than sleeve gastrectomy? *Surg Endosc* 2013 ; 27 : 1273-80
857. Mamplekou E, Komesidou V, Bissias CH, Papakonstantinou A, Melissas J. Psychological condition and quality of life in patients with morbid obesity before and after surgical weight loss. *Obes Surg* 2005;15:1177-84
858. Klingemann J, Pataky Z, Iliescu I, Golay A. Relationship between quality of life and weight loss 1 year after gastric bypass. *Dig Surg* 2009;26:430-3.
859. Shiri S, Gurevich T, Feintuch U, Beglaibter N. Positive psychological impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007;17:663-8.
860. Moorehead MK, Ardelt-Gattinger E, Lechner H, Oria HE: The validation of the Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II, *Obes Surg* 2003, 13:684-692
861. Oria HE, Moorehead MK. Bariatric analysis and reporting outcome system (BAROS). *Obes Surg*. 1998 Oct;8(5):487-99
862. Charalampakis V¹, Bertias G², Lamprou V¹, de Bree E¹, Romanos J¹, Melissas J. Quality of life before and after laparoscopic sleeve gastrectomy. A prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2015 Jan-Feb;11(1):70-6
863. Msika S. Chirurgie d'obésité 2 : complications. *J Chir (Paris)* 2003 ; 140 : 4-21
864. Zellmer JD, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Is laparoscopic sleeve gastrectomy a lower risk bariatric procedure compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? A meta-analysis. *Am J Surg* 2014 ; 208 : 903-10 ; discussion 909-10.
865. Zhang C, Yuan Y, Qiu C, Zhang W. A meta-analysis of 2-year effect after surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus. *Obes Surg* 2014 ; 24 : 1528-35
866. Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV. The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004 Aug;14(7):939-47
867. Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G, Sjöström L, Carlsson L. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1132-41
868. Fagiolini A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:22-9.

869. De Hert M., et al., Physical illness in patients with severe mental disorders. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level, *World psychiatry*, Juin 2011, 10:138-151
870. Bradford DW, Kim MM, Braxton LE, Marx CE, Butterfield M, Elbogen EB. Access to medical care among persons with psychotic and major affective disorders. *Psychiatr Serv*. 2008 Aug;59(8):847-52.
871. Février R., Bryssine S., Valon D., Comorbidités somatiques en psychiatrie, *Santé mentale*, n°90, Septembre 2004, p.29-35
872. Gold K.J., Kibourne A.M., Primary care of patients with serious mental illness : Your chance to make a difference, *The journal of family practice*, Aout 2008, vol.57, n°8, p 515-525.
873. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, Kemp DE. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 Feb;24(1):69-81
874. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1–11
875. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med*. 2011;365:1959–6
876. Alvarez-Jiménez M, Hetrick SE, González-Blanch C, et al. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2008;
877. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Vázquez-Barquero JL, et al. Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naïve first-episode psychosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;
878. Mauri M, Simoncini M, Castrogiovanni S, et al. A psychoeducational program for weight loss in patients who have experienced weight gain during antipsychotic treatment with olanzapine. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41(1):17–23
879. Ganguli R. Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(suppl 4):19–25
880. Cabassa LJ, Ezell JM, Lewis-Fernandez R. Lifestyle interventions for adults with serious mental illness: a systematic literature review. *Psychiatr Serv*. 2010;61:774–8
881. Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, Coday M, Van Dorsten B, Mount DL, Ewing LJ. . One-year changes in symptoms of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Apr;20(4):783-93
882. Faulconbridge LF¹, Wadden TA, Berkowitz RI, Pulcini ME, Treadwell T. Treatment of Comorbid Obesity and Major Depressive Disorder: A Prospective Pilot Study for their Combined Treatment. *J Obes*. 2011;2011:870385.
883. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CA, Young DR, Frick KD, Yu A. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17)
884. Gillhoff K, Gaab J, Emini L, Maroni C, Tholuck J, Greil W. Effects of a multimodal lifestyle intervention on body mass index in patients with bipolar disorder: a randomized controlled trial. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(5)
885. Poulin MJ, Chaput JP, Simard V, et al. Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41:980–9.
886. Caemmerer J¹, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic associated weight gain and metabolic

- abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 2012 Sep;140(1-3):159-68
887. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1520–30.
888. Agarwal SM, Behere RV, Venkatasubramanian G, et al. A case of successful treatment of comorbid obesity and polycystic ovarian disease with add-on metformin in bipolar disorder. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13:p11
889. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, et al. Pharmacological management of binge eating disorder: Current and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:219–41.
890. Tchoukhine E, Takala P, Hakko H, et al. Orlistat in clozapine- or olanzapine-treated patients with overweight or obesity: A 16-week open-label extension phase and both phases of a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:326–30
891. McElroy SL, Winstanley E, Mori N, et al. A randomized, placebocontrolled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weight gain. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:165–72
892. Kushner SF, Khan A, Lane R, et al. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: Results of four double-blind placebocontrolled trials. *Bipolar Disord.* 2006;8:15–27.
893. Roy Chengappa KN, Schwarzman LK, Hulihan JF, et al. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1698–706.
894. Roy Chengappa K, Kupfer DJ, Parepally H, et al. A placebocontrolled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disord.* 2007;9:609–17
895. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: A preliminary single-blind study. *Bipolar Disord.* 2002;4:207–13.
896. Merideth CH. A single-center, double-blind, placebo-controlled evaluation of lamotrigine in the treatment of obesity in adults. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:258–62.
897. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, et al. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1199–201.
898. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev.* 2007;59:151–84
899. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: A preliminary single-blind study. *Bipolar Disord.* 2002;4:207–13.
900. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1079–88.
901. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, et al. Pharmacological management of binge eating disorder: Current and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:219–41
902. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev.* 2007;59:151–84.
903. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care.* 1996;19:667–70.
904. Henderson DC, Freudenreich O, Borba CP, et al. Effects of modafinil on weight, glucose and lipid metabolism in clozapine-treated patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;130:53–6.

905. Carlson PJ, Merlock MC, Suppes T. Adjunctive stimulant use in patients with bipolar disorder: treatment of residual depression and sedation. *Bipolar Disord*. 2004;6:416–20.
906. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161:564–6
907. Fabricatore AN¹, Wadden TA, Higginbotham AJ, Faulconbridge LF, Nguyen AM, Heymsfield SB, Faith MS. Intentional weight loss and changes in symptoms of depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Nov;35(11):1363-76
908. Linde JA¹, Simon GE, Ludman EJ, Ichikawa LE, Operskalski BH, Arterburn D, Rohde P, Finch EA, Jeffery RW. A randomized controlled trial of behavioral weight loss treatment versus combined weight loss/depression treatment among women with comorbid obesity and depression. *Ann Behav Med*. 2011 Feb;41(1):119-30.
909. Pagoto S, Schneider KL, Whited MC, Oleski JL, Merriam P, Appelhans B, Ma Y, Olendzki B, Waring ME. Randomized controlled trial of behavioral treatment for comorbid obesity and depression in women: the Be Active Trial. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1427-34.
910. Semanscin-Doerr DA¹, Windover A, Ashton K, Heinberg LJ. . Mood disorders in laparoscopic sleeve gastrectomy patients: does it affect early weight loss? *Surg Obes Relat Dis*. 2010 Mar 4;6(2):191-6
911. Nierenberg AA¹, McIntyre RS, Sachs GS. Improving outcomes in patients with bipolar depression: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*. 2015 Mar;76(3):e10
912. Ma Y¹, Pagoto SL, Olendzki BC, Hafner AR, Perugini RA, Mason R, Kelly JJ. Predictors of weight status following laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2006 Sep;16(9):1227-31.
913. Steinmann WC¹, Suttmoeller K, Chitima-Matsiga R, Nagam N, Suttmoeller NR, Halstenson NA. Bariatric surgery: 1-year weight loss outcomes in patients with bipolar and other psychiatric disorders. *Obes Surg*. 2011 Sep;21(9):1323-9.
914. Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, Soulakova JN, Courcoulas AP, Wisinski MS. Relationship of psychiatric disorders to 6-month outcomes after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008 Jul-Aug;4(4):544-9
915. . Ahmed AT, Warton EM, Schaefer CA, Shen L, McIntyre RS. . The effect of bariatric surgery on psychiatric course among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013 Nov;15(7):753-63
916. White MA¹, Kalarchian MA, Levine MD, Masheb RM, Marcus MD, Grilo CM. Prognostic Significance of Depressive Symptoms on Weight Loss and Psychosocial Outcomes Following Gastric Bypass Surgery: A Prospective 24-Month Follow-Up Study. *Obes Surg*. 2015 Feb 27
917. Brunault P, Jacobi D, Miknius V, Bourbao-Tournois C, Hutten N, Gaillard P, Couet C, Camus V, Ballon N. High preoperative depression, phobic anxiety, and binge eating scores and low medium-term weight loss in sleeve gastrectomy obese patients: a preliminary cohort study. *Psychosomatics*. 2012 Jul-Aug;53(4):363-70
918. Kinzl JF¹, Schrattenecker M, Traweger C, Mattesich M, Fiala M, Biebl W. Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006 Dec;16(12):1609-14
919. Rutledge T¹, Braden AL, Woods G, Herbst KL, Groesz LM, Savu M. Five-year changes in psychiatric treatment status and weight-related comorbidities following bariatric surgery in a veteran population. *Obes Surg*. 2012 Nov;22(11):1734-41.
920. Mitchell JE¹, King WC, Chen JY, Devlin MJ, Flum D, Garcia L, Inabet W, Pender JR, Kalarchian MA, Khandelwal S, Marcus MD, Schrope B, Strain G, Wolfe B, Yanovski S. . Course of depressive symptoms and treatment in the longitudinal assessment of bariatric surgery (LABS-2) study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Aug;22(8):1799-806

921. Karlsson J¹, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Aug;31(8):1248-61.
922. Burgmer R¹, Legenbauer T, Müller A, de Zwaan M, Fischer C, Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014 Oct;24(10):1670-8
923. Ma Y¹, Pagoto SL, Olendzki BC, Hafner AR, Perugini RA, Mason R, Kelly JJ.
924. Rutledge T, Braden A, Woods G, et al. Five-year changes in psychiatric treatment status and weight-related comorbidities following bariatric surgery in a veteran population. *Obes Surg* 2012;22:1734-41.
925. Boan J, Kolotkin R, Westman E, McMahon R, Grant G. Binge eating, quality of life and physical activity improve after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2004;14:341-8.
926. Myers V, Adams C, Barbera B, Brantley P. Medical and psychological outcomes of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass : Cross-sectional findings at 4-year follow-up. *Obes Surg* 2012;22:230-9.
927. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013 ; 273 : 219-34.
928. Siervo M, Arnold R, Wells JCK et al. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011 ; 12 : 968-83.
929. Miller LA, Crosby RD, Galisto R et al. Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months post operatively. *Obes Surg* 2013 ;23 : 1527-35
930. Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G et al. Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity* 2014 ; 22 : 32-8
931. Alosco ML, Galisto R, Spitznagel MB et al. Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *Am J Surg* 2014 ; 207 : 870-6.
932. Marques EL, Halpern A, Corrêa Mancini M et al. Changes in neuropsychological tests and brain metabolism after bariatric surgert. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : E2347-52
933. Zhao G, Ford ES, Dhingra S, et al. Depression and anxiety among US adults : Association with body mass index. *Int J Obes* 2009;33:257-66.
934. Petry N, Barry D, Pietrzak R, Wagner J. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders : Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288-97.
935. Mühlhans B, Horbach T, de Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: a review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample. . *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Sep-Oct;31(5):414-21
936. Herpertz S¹, Burgmer R, Stang A, de Zwaan M, Wolf AM, Chen-Stute A, Hulisz T, Jöckel KH, Senf W. Prevalence of mental disorders in normal-weight and obese individuals with and without weight loss treatment in a German urban population. *J Psychosom Res*. 2006 Jul;61(1):95-103
937. Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, Courcoulas AP, Pilkonis PA, Ringham RM, Soulakova JN, Weissfeld LA, Rofey DL. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. . *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):328-34;
938. Rosenberger PH, Henderson KE, Grilo CM. Psychiatric disorder comorbidity and association with eating disorders in bariatric surgery patients: A cross-sectional study using structured interview-based diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jul;67(7):1080
939. Mauri M, Rucci P, Calderone A, Santini F, Oppo A, Romano A, Rinaldi S, Armani A, Polini M, Pinchera A, Cassano GB. Axis I and II disorders and quality of life in bariatric surgery candidates. *J Clin Psychiatry*. 2008 Feb;69(2):295-301.

940. Wildes J, Kalarchian M, Marcus M, Levine M, Courcoulas A. Childhood maltreatment and psychiatric morbidity in bariatric surgery candidates. *Obes Surg* 2008; 18:306-13.
941. Larsen F. Psychosocial function before and after gastric banding surgery for morbid obesity. A prospective psychiatric study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1990;359:1-57.
942. Sarwer DB, Cohn NI, Gibbons LM, et al. Psychiatric diagnosis and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg* 2004;14:1148–56.
943. Fabricatore A, Crerand C, Wadden T, Sarwer D, Krasucki J. How do mental health professionals evaluate candidates for bariatric surgery ? Survey results
944. Walfish S, Vance D, Fabricatore AN. Psychological evaluation of bariatric surgery applicants: procedures and reasons for delay or denial of surgery. *Obes Surg.* 2007 Dec;17(12):1578-83
945. Pawlow LA, O’Neil PM, White MA, et al. Findings and outcomes of psychological evaluations of gastric bypass applications. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:523–9.
946. Psychiatric Aspects of Bariatric Surgery Astrid Müller & James E. Mitchell & Cindy Sondag & Martina de Zwaan
947. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery : Systematic review. *Obes Surg* 2012;22:70-89.
948. Wolfe BL, Terry ML. Expectations and outcomes with gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2006;16:1622–9
949. Ryden A, Karlsson J, Sullivan M, et al. Coping and distress: what happens after intervention? A 2-year follow-up from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Psychosom Med.* 2003;65:435–42.
950. Grilo CM, White MA, Masheb RM, et al. Relation of childhood sexual abuse and other forms of maltreatment to 12-month postoperative outcomes in extremely obese gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2006;16:454–60.
951. Oppong BA, Nickels MW, Sax HC. The impact of a history of sexual abuse on weight loss in gastric bypass patients. *Psychosomatics.* 2006;47:108–11.
952. Buser A, Dymek-Valentine M, Hilburger J, et al. Outcome following gastric bypass surgery: impact of past sexual abuse. *Obes Surg.* 2004;14:170–4.
953. Larsen JK, Geenen R. Childhood sexual abuse is not associated with a poor outcome after gastric banding for severe obesity. *Obes Surg.* 2005;15:534–7
954. Latner JD, Wetzler S, Goodman ER, et al. Gastric bypass in a low-income, inner-city population: eating disturbances and weight loss. *Obes Res.* 2004;12:956–61.
955. Fujioka K, Yan E, Wang HJ, et al. Evaluating preoperative weight loss, binge eating disorder, and sexual abuse history on Roux-en-Y gastric bypass outcome. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:137–43.
956. Ray EC, Nickels MW, Sayeed S, et al. Predicting success after gastric bypass: the role of psychosocial and behavioral factors. *Surgery.* 2003;134:555–63. discussion 563–4.
957. Rowston W, McCluskey S, Gazet JC, et al. Eating behavior, physical symptoms and psychological factors associated with weight reduction following the Scopinaro operation as modified by Gazet. *Obes Surg.* 1992;2:355–60.
958. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet* 375: 583–593, 2010
959. Wadden TA¹, Faulconbridge LF, Jones-Corneille LR, Sarwer DB, Fabricatore AN, Thomas JG, Wilson GT, Alexander MG, Pulcini ME, Webb VL, Williams NN. Binge eating disorder and the outcome of bariatric surgery at one year: a prospective, observational study. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jun;19(6):1220-8.
960. Powers PS, Rosemurgy A, Boyd F, et al. Outcome of gastric restriction procedures: weight, psychiatric diagnoses, and satisfaction. *Obes Surg.* 1997;7:471–7 .
961. Boan J, Kolotkin RL, Westman EC, et al. Binge eating, quality of life and physical activity improve after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2004;14:341–8

962. Alger-Mayer S, Rosati C, Polimeni JM, Malone M. Preoperative binge eating status and gastric bypass surgery: a long-term outcome study. *Obes Surg.* 2009 Feb;19(2):139-45
963. Malone M, Alger-Mayer S. Binge status and quality of life after gastric bypass surgery: a one-year study. *Obes Res.* 2004 Mar;12(3):473-81
964. Sallet PC¹, Sallet JA, Dixon JB, Collis E, Pisani CE, Levy A, Bonaldi FL, Cordás TA. Eating behavior as a prognostic factor for weight loss after gastric bypass. *Obes Surg.* 2007 Apr;17(4):445-51.
965. Green AE, Dymek-Valentine M, Pytluk S, et al. Psychosocial outcome of gastric bypass surgery for patients with and without binge eating. *Obes Surg.* 2004;14:975–85.
966. Hh
967. Facchiano E, Scaringi S, Quartararo G, et al. Do preoperative eating behaviours influence weight loss after biliopancreatic diversion ? *Obes Surg* 2013;23:
968. Sugerman HJ, DeMaria EJ, Kellum JM. Sweet eating is not a predictor of outcome after Lap-Band placement? *Obes Surg.* 2003 Jun;13(3):468-9
969. Hudson SM, Dixon JB, O'Brien PE. Sweet eating is not a predictor of outcome after Lap-Band placement. Can we finally bury the myth? *Obes Surg.* 2002;12:789–94.
970. Ashton D, Favretti F, Segato G. Preoperative psychological testing : Another form of prejudice. *Obes Surg* 2008;18:1330-7
971. Pontiroli A, Fossati A, Vedani P, et al. Post-surgery adherence to scheduled visits and compliance, more than personality disorders, predict outcome of bariatric restrictive surgery in morbidly obese patients.
972. Walfish S, Vance D, Fabricatore A. Psychological evaluation of bariatric surgery applicants: procedures and reasons for delay or denial of surgery. *Obes Surg* 2007
973. Peterhänsel C, Petroff D, Klinitzke G, Kersting A, Wagner B. . Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):369-82.
974. Beskow J. Depression and suicide. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23(Suppl. 1): 3–8
975. Karlsson J, Sjostrom L, Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS) – an intervention study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998
976. Tindle HA¹, Omalu B, Courcoulas A, Marcus M, Hammers J, Kuller LH. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med.* 2010 Nov;123(11):1036-42
977. Mirabelli D, Petroni ML, Ferrante D, Merletti F. Risk of suicide and bariatric surgery. *Am J Med.* 2011 Aug;124(8)
978. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):753-61
979. Marsk R¹, Näslund E, Freedman J, Tynelius P, Rasmussen F. Bariatric surgery reduces mortality in Swedish men. *Br J Surg.* 2010 Jun;97(6):877-83.
980. Klockhoff H, Näslund I, Jones AW. Faster absorption of ethanol and higher peak concentration in women after gastric bypass surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Dec;54(6):587-91.
981. Hagedorn JC, Encarnacion B, Brat GA, Morton JM. Does gastric bypass alter alcohol metabolism? *Surg Obes Relat Dis.* 2007 Sep-Oct;3(5):543-8
982. Gallo AS¹, Berducci MA, Nijhawan S, Nino DF, Broderick RC, Harnsberger CR, Lazar S. Alcohol metabolism is not affected by sleeve gastrectomy. *Surg Endosc.* 2015 May;29(5):1088-93.
983. Ertelt TW¹, Mitchell JE, Lancaster K, Crosby RD, Steffen KJ, Marino JM. Alcohol abuse and dependence before and after bariatric surgery: a review of the literature and report of a new data set. *Surg Obes Relat Dis.* 2008 Sep-Oct;4(5):647-50.

984. Mitchell JE, Lancaster KL, Burgard MA, et al. Long-term follow-up of patients' status after gastric bypass. *Obes Surg*. 2001;11(4):464-468
985. Suzuki J¹, Haimovici F, Chang G. Alcohol use disorders after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012 Feb;22(2):201-7.
986. King W, Chen J, Mitchell J, et al. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. *JAMA* 2012;307:2516-25.
987. Saules K, Wiedemann A, Ivezaj V, et al. Bariatric surgery history among substance abuse treatment patients : Prevalence and associated features. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:615-21.
988. Padwal R, et al. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obesity reviews* 2010; 11: 41-50.
989. Hogben CA, Tocco DJ, Brodie BB, Schanker LS. On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 125 : 275-82.
990. Neuvonen PJ, Kivisto KT. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27 : 120-8.
991. Stock-Damgé C, et al. Small-intestinal and colonic changes after biliopancreatic bypass for morbid obesity. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21(9):1115-23.
992. Dowling RH. Intestinal adaptation. *N Engl J Med* 1973; 288: 520-1.
993. Horowitz M, et al. Measurement of gastric emptying after gastric bypass surgery using radionuclides. *Br J Surg* 2005; 69: 655-7
994. Seaman JS¹, Bowers SP, Dixon P, Schindler L. Dissolution of common psychiatric medications in a Roux-en-Y gastric bypass model. *Psychosomatics*. 2005 May-Jun;46(3):250-3
995. Hamad GG¹, Hesel JC, Perel JM, Kozak GM, McShea MC, Hughes C, Confer AL, Sit DK, McCloskey CA. The effect of gastric bypass on the pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*. 2012 Mar;169(3):256-63
996. Roerig JL¹, Steffen K, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 Jan-Feb;8(1):62-6.
997. Da Silva VB¹, Da Silva RB, Azorin JM, Belzeaux R. Mood disorders are highly prevalent but underdiagnosed among patients seeking bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015 Mar;25(3):543-4.
998. Grothe KB¹, Mundi MS, Himes SM, Sarr MG, Clark MM, Geske JR, Kalsy SA, Frye MA. Bipolar disorder symptoms in patients seeking bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014 Nov;24(11):1909-14.
999. Bauchowitz AU, Gonder-Frederick LA, Olbrisch ME, Azarbad L, Ryee MY, Woodson M, Miller A, Schirmer B. Psychosocial evaluation of bariatric surgery candidates: a survey of present practices. *Psychosom Med*. 2005 Sep-Oct;67(5):825-32.
1000. Shelby S., Labott S., Stout R. Bariatric surgery: a viable option for patients with severe mental illness. *Surgery for obesity and related disease*
1001. Ogden CL et al. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. (2012)
1002. Smink fr., van Hoeken D, Hoeken HW, *Epidemiology, course, and outcome of eating disorders*. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Nov;26(6)
1003. Lasselin J. , l'inflammation chronique à bas bruit et ses relations avec la fatigue et les altérations cognitives chez les patients souffrant de troubles métaboliques, 2012

1004. Soczynska J., Zhang L. et al. Are psychiatric Disorders Inflammatory-Based Conditions ? *Psychiatric Times*. 2012 Oct;8
1005. Barbosa I., Bauer M. et al.. Cytokines in bipolar disorder: Paving the Way for Neuroprogression. *Neural plast* 2014
1006. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction ? *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep
1007. Grignon et Deslaurier : Anomalies oxydatives et inflammatoires dans la schizophrénie et la maladie affective bipolaire. *Revue* , 2012 Sept
1008. Shu CS., Besoist C et al. The immune system's involvement in obesity type-2 driven diabetes. *Semin Immunol*. 2012 Dec;24(6):

Résumé (français) : OBLIGATOIRE

L'obésité assombrit l'évolution du trouble bipolaire sur le plan somatique et psychiatrique, par le biais probable de l'inflammation de bas grade associée à l'obésité. L'amélioration du profil inflammatoire passe essentiellement par la perte de poids, par conséquent le traitement de la maladie bipolaire chez l'obèse est indissociable de la prise en charge de son excès pondéral. La chirurgie bariatrique permettrait une perte de poids chez le bipolaire similaire aux autres et sans risque majoré de décompensation, pourtant de nombreux patients se voient refuser la chirurgie par principe de précaution. Notre objectif est d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la sleeve gastrectomie (SG) chez le patient bipolaire obèse à travers des études de cas ainsi qu'une revue exhaustive de la littérature récente.

Dans notre étude, les patients bipolaires obèses stables ayant bénéficié d'une SG ont perdu en moyenne 32,8% de leur poids initial après plus d'un an de suivi, un succès équivalant à celui de la population bariatrique générale. On observe une amélioration des troubles somatiques, aucune décompensation psychiatrique ayant nécessité une hospitalisation n'a été déplorée et les scores de qualité de vie et de dépression se sont améliorés. Nos résultats étant concordants avec la littérature récente, un rapport bénéfice/risque en faveur du bipolaire obèse après SG est attendu. Ces résultats préliminaires encourageants pourraient rendre les psychiatres moins méfiants vis-à-vis de la SG et promouvoir des études à grande échelle pour confirmer ces bénéfices. Des recommandations pour la prise en charge du bipolaire obèse ainsi qu'un protocole d'étude ont été élaborés à la fin de la thèse.

Mots clés : Trouble bipolaire, obésité, inflammation, cytokines, règles hygiéno-dietétiques, chirurgie bariatrique, sleeve gastrectomie

Effect of bariatric surgery in bipolar disorder : new perspectives

Abstract (english) : RECOMMANDE

Obesity has a direct adverse effect on both the somatic and the psychiatric course of bipolar disorder, likely through the low grade inflammation associated to obesity. Since weight loss improves significantly the inflammatory profile, treating the bipolar obese subject goes hand in hand with an appropriate care of the excess weight. Bipolar patients seem to achieve a weight loss comparable to others after bariatric surgery without an increased risk of a psychiatric decompensation, and yet, many are denied surgery as psychiatrists choose the road to precautionary management. Our objective is to assess the benefit/risk ratio of the laparoscopic sleeve gastrectomy in bipolar obese subjects through our case studies and an extensive literature review. In the case studies, follow-up data at 1 year showed, on average, a 32.8% total body weight loss among bipolar obese patients who underwent sleeve gastrectomy, a result comparable to the general bariatric population. Somatic outcome was favorable, no psychiatric hospitalization was reported, and quality of life and depression scores were improved. As our results match the recent literature review, a favorable benefit/risk ratio of a sleeve gastrectomy in this group of patients is expected. Those preliminary encouraging results could make psychiatrists less wary of sleeve gastrectomy and promote future studies with larger samples to confirm these findings. A recommendation algorithm as well as a study protocol to address a number of unanswered questions are suggested at the end of the thesis.

Keywords (english) : Bipolar disorder, obesity, inflammation, cytokines, bariatric surgery, sleeve gastrectomy

Université Paris Descartes

Faculté de Médecine Paris Descartes

15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris cedex 06

