



# Premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques : revue des arguments en faveur d'un trouble bipolaire

Charlotte Sauder

## ► To cite this version:

Charlotte Sauder. Premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques : revue des arguments en faveur d'un trouble bipolaire. *Psychiatrie et santé mentale*. 2015. <dumas-01103508>

**HAL Id: dumas-01103508**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103508>**

Submitted on 11 Feb 2015

**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.

**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*\*

Année 2015

N°

THESE DE  
DOCTORAT en MEDECINE

**DIPLOME D'ETAT**

Par

SAUDER Charlotte  
Née le 21 Janvier 1983 à STRASBOURG (67)

Présentée et soutenue publiquement le : 5 janvier 2015.

**Premier épisode maniaque  
avec caractéristiques psychotiques :  
revue des arguments en faveur  
d'un trouble bipolaire**

Président

Monsieur le Professeur M. WALTER

Membres du Jury

Monsieur le Professeur M. BOTBOL  
Monsieur le Docteur B. CHIRON  
Monsieur le Docteur M. LE GALUDEC  
Monsieur le Docteur F. STEPHAN

**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**



**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*\*

**Année 2015**

**N°**

THESE DE  
DOCTORAT en MEDECINE

**DIPLOME D'ETAT**

**Par**

**SAUDER Charlotte**  
**Née le 21 Janvier 1983 à STRASBOURG (67)**

Présentée et soutenue publiquement le : 5 janvier 2015.

**Premier épisode maniaque  
avec caractéristiques psychotiques :  
revue des arguments en faveur  
d'un trouble bipolaire**

Président

Monsieur le Professeur M. WALTER

Membres du Jury

Monsieur le Professeur M. BOTBOL  
Monsieur le Docteur B. CHIRON  
Monsieur le Docteur M. LE GALUDEC  
Monsieur le Docteur F. STEPHAN

## **UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**

### UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

-----

### FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

#### **DOYENS HONORAIRES** : Professeur H. FLOCH

Professeur G. LE MENN (†)

Professeur B. SENECAIL

Professeur J. M. BOLES

Professeur Y. BIZAIS (†)

Professeur M. DE BRAEKELEER

**DOYEN** Professeur C. BERTHOU

#### **PROFESSEURS EMERITES**

**CENAC** Arnaud Médecine interne

**GIOUX** Maxime Physiologie

**LAZARTIGUES** Alain Pédiopsychiatrie

**YOUINOU** Pierre Immunologie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE**

**LEJEUNE** Benoist Epidémiologie, Economie de la santé & de la prévention

**SENECAIL** Bernard Anatomie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE**

##### **EXCEPTIONNELLE**

**BOLES** Jean-Michel Réanimation Médicale

**FEREC** Claude Génétique

**JOUQUAN** Jean Médecine Interne

**LEFEVRE** Christian Anatomie

**MOTTIER** Dominique Thérapeutique

**OZIER** Yves Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1<sup>ERE</sup> CLASSE**

**BRESSOLLETTE** Luc Médecine Vasculaire

**COCHENER - LAMARD** Béatrice Ophtalmologie

**COLLET** Michel Gynécologie - Obstétrique

**DE PARSCAU DU PLESSIX** Loïc Pédiatrie

**DE BRAEKELEER** Marc Génétique

**DEWITTE** Jean-Dominique Médecine & Santé au Travail

**DUBRANA** Frédéric Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

**FENOLL** Bertrand Chirurgie Infantile

**FOURNIER** Georges Urologie

**GILARD** Martine Cardiologie

**GOUNY** Pierre Chirurgie Vasculaire

**KERLAN** Véronique Endocrinologie, Diabète & maladies métaboliques  
**LEHN** Pierre Biologie Cellulaire  
**LEROYER** Christophe Pneumologie  
**LE MEUR** Yannick Néphrologie  
**LE NEN** Dominique Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
**LOZAC'H** Patrick Chirurgie Digestive  
**MANSOURATI** Jacques Cardiologie  
**MARIANOWSKI** Rémi Oto. Rhino. Laryngologie  
**MISERY** Laurent Dermatologie - Vénérologie  
**NONENT** Michel Radiologie & Imagerie médicale  
**PAYAN** Christopher Bactériologie – Virologie; Hygiène  
**REMY-NERIS** Olivier Médecine Physique et Réadaptation  
**ROBASZKIEWICZ** Michel Gastroentérologie - Hépatologie  
**SARAUX** Alain Rhumatologie  
**SIZUN** Jacques Pédiatrie  
**TILLY - GENTRIC** Armelle Gériatrie & biologie du vieillissement  
**TIMSIT** Serge Neurologie  
**WALTER** Michel Psychiatrie d'Adultes

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2<sup>EME</sup> CLASSE**

**ANSART** Séverine Maladies infectieuses, maladies tropicales  
**BAIL** Jean-Pierre Chirurgie Digestive  
**BEN SALEM** Douraied Radiologie & Imagerie médicale  
**BERNARD-MARCORELLES** Pascale Anatomie et cytologie pathologiques  
**BERTHOU** Christian Hématologie – Transfusion  
**BEZON** Eric Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
**BLONDEL** Marc Biologie cellulaire  
**BOTBOL** Michel Psychiatrie Infantile  
**CARRE** Jean-Luc Biochimie et Biologie moléculaire  
**COUTURAUD** Francis Pneumologie  
**DAM HIEU** Phong Neurochirurgie  
**DEHNI** Nidal Chirurgie Générale  
**DELARUE** Jacques Nutrition  
**DEVAUCHELLE-PENSEC** Valérie Rhumatologie  
**GIROUX-METGES** Marie-Agnès Physiologie  
**HU** Weigo Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique ; brûlologie  
**LACUT** Karine Thérapeutique  
**LE GAL** Grégoire Médecine interne  
**LE MARECHAL** Cédric Génétique  
**L'HER** Erwan Réanimation Médicale  
**NEVEZ** Gilles Parasitologie et Mycologie  
**NOUSBAUM** Jean-Baptiste Gastroentérologie - Hépatologie  
**PRADIER** Olivier Cancérologie - Radiothérapie  
**RENAUDINEAU** Yves Immunologie  
**RICHE** Christian Pharmacologie fondamentale  
**SALAUN** Pierre-Yves Biophysique et Médecine Nucléaire  
**STINDEL** Eric Biostatistiques, Informatique Médicale & technologies de communication

**UGO** Valérie Hématologie, transfusion  
**VALERI** Antoine Urologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIEN LIBERAL**  
**LE RESTE** Jean Yves Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**  
**LE FLOC'H** Bernard Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE HORS CLASSE**

**AMET** Yolande Biochimie et Biologie moléculaire  
**LE MEVEL** Jean Claude Physiologie  
**LUCAS** Danièle Biochimie et Biologie moléculaire  
**RATANASAVANH** Damrong Pharmacologie fondamentale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ERE CLASSE**

**DELLUC** Aurélien Médecine interne  
**DE VRIES** Philine Chirurgie infantile  
**DOUET-GUILBERT** Nathalie Génétique  
**HILLION** Sophie Immunologie  
**JAMIN** Christophe Immunologie  
**MIALON** Philippe Physiologie  
**MOREL** Frédéric Médecine & biologie du développement & de la reproduction  
**PERSON** Hervé Anatomie  
**PLEE-GAUTIER** Emmanuelle Biochimie et Biologie Moléculaire  
**QUERELLOU** Solène Biophysique et Médecine nucléaire  
**SEIZEUR** Romuald Anatomie-Neurochirurgie  
**VALLET** Sophie Bactériologie – Virologie ; Hygiène

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2EME CLASSE**

**ABGRAL** Ronan Biophysique et Médecine nucléaire  
**BROCHARD** Sylvain Médecine Physique et Réadaptation  
**HERY-ARNAUD** Geneviève Bactériologie – Virologie; Hygiène  
**LE BERRE** Rozenn Maladies infectieuses-Maladies tropicales  
**LE GAC** Gérald Génétique  
**LODDE** Brice Médecine et santé au travail

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES**

**LE ROUX** Pierre-Yves Biophysique et Médecine nucléaire  
**PERRIN** Aurore Biologie et médecine du développement & de la reproduction  
**TALAGAS** Matthieu Cytologie et histologie

**MAITRE DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM**

**MIGNEN** Olivier Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS**

**BARRAINE** Pierre Médecine Générale

**CHIRON** Benoît Médecine Générale

**NABBE** Patrice Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES**

**BERNARD** Delphine Biochimie et biologie moléculaire

**FAYAD** Hadi Génie informatique, automatique et traitement du signal

**HAXAIRE** Claudie Sociologie - Démographie

**LANCIEN** Frédéric Physiologie

**LE CORRE** Rozenn Biologie cellulaire

**MONTIER** Tristan Biochimie et biologie moléculaire

**MORIN** Vincent Electronique et Informatique

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

**BALEZ** Ralph Médecine et Santé au travail

**AGREGES DU SECOND DEGRE**

**MONOT** Alain Français

**RIOU** Morgan Anglais



**Monsieur le Professeur WALTER**

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de co-diriger ce travail de thèse.

Nous avons eu l'honneur de suivre vos enseignements cliniques et sémiologiques avec intérêt. Soyez assuré de ma reconnaissance pour la richesse de votre enseignement et pour votre disponibilité auprès de vos étudiants.

Merci pour votre bienveillance.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère, de notre profond respect, et de notre plus grande estime.

**Monsieur le Professeur BOTBOL**

Nous sommes honorés de vous compter parmi les membres de notre jury. Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger notre travail de thèse.

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

**Monsieur le Docteur CHIRON**

Vous avez aimablement accepté de juger notre travail de thèse et vous êtes rendu disponible pour cela.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

**Monsieur le Docteur LE GALUDEC**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Vos apports théoriques et pratiques ont été précieux pour ma formation et pour ce travail de thèse. Vous m'avez accompagnée avec disponibilité et je vous en remercie sincèrement.

Veillez trouver ici l'expression de mon amitié et de ma plus profonde estime.

**Monsieur le Docteur STEPHAN**

Vous avez accepté de diriger ce travail de thèse avec intérêt et enthousiasme.

Je vous remercie chaleureusement pour votre confiance, votre encadrement, vos conseils, mais aussi pour votre bienveillance.

Votre pratique et votre conduite relationnelle auprès des patients sont pour moi un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de mon amitié et de ma plus profonde estime.

**Aux médecins et équipes soignantes** avec lesquels j'ai travaillé.

Et auprès desquels j'ai beaucoup appris.

Merci.

**Au Docteur Jean François Antonetti**

Pour tout ce que j'ai pu apprendre et découvrir grâce à toi. Merci pour ton écoute, ta disponibilité, ton aide, et ton amitié si entière.

**A Tiphaine et Thomas.** Merci pour votre patience, vos rires, votre amitié.

**A mes parents.** Merci pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez transmis. Je suis fière de voir tout le respect et l'amour que vous suscitez.

**A mes frères.** Quelle joie de vous avoir. Antoine, merci pour ton aide sereine dans la finalisation de ce travail.

**A ma famille et à mes autres familles.**

**A mes amis. A mes amis strasbourgeois et ceux de toujours :** Anne, Ariane, Solène, Arnaud, Diane, Marine, Clara, Claire, David, Vivien, Pierre-Bastien. Quel bonheur de vous avoir rencontrés. Qu'il est bon de pouvoir compter sur vous.

**A Thibault.** Pour tout ce que nous vivons ensemble. Pour tes sourires.

A tous ceux qui m'ont donné l'envie de faire ce si beau métier.

# Table des matières

<b>Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>Vignette clinique .....</b>	<b>16</b>
Circonstances de la première hospitalisation en psychiatrie .....	16
Premiers temps en hospitalisation .....	16
Anamnèse et antécédents.....	17
Evolution durant l'hospitalisation .....	18
<b>Chapitre 1 : Clinique des états maniaques .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Le concept de trouble bipolaire.....</b>	<b>21</b>
1.1 Critères diagnostiques actuels selon le DSM-IV-TR et la CIM-10.....	21
1.2 Epidémiologie du trouble bipolaire .....	25
1.3 Polarité maniaque du premier épisode.....	26
<b>2. Les états maniaques : différentes formes cliniques .....</b>	<b>29</b>
2.1 Formes cliniques de la manie .....	29
2.1.1 Premières descriptions cliniques de la manie .....	29
2.1.2 Les manies mixtes et dysphoriques .....	30
2.1.3 Les manies psychotiques .....	31
2.1.4 Manie et catatonie.....	31
2.1.5 Approches dimensionnelle et factorielle de la manie .....	32
2.2 Le trouble bipolaire et les signes atypiques du sujet jeune.....	35
2.3 Les stades progressifs de la manie de Carlson et Goodwin.....	37
<b>3. Comorbidités.....</b>	<b>40</b>
3.1 Abus de substance et addictions .....	40
3.2 Troubles anxieux .....	42
3.3 Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité .....	44
<b>4. Conclusion du chapitre 1 .....</b>	<b>46</b>

<b>Chapitre 2 : Premier épisode psychotique :</b>	
<b>schizophrénie ou trouble bipolaire ? .....</b>	<b>47</b>
<b>1. Etudes .....</b>	<b>48</b>
1.1 Etudes prospectives .....	48
1.2 Etudes rétrospectives .....	50
<b>2. Faible spécificité des symptômes psychotiques lors d'un premier épisode .....</b>	<b>50</b>
<b>3. Phases prémorbides et prodromiques.....</b>	<b>54</b>
3.1 Phases prémorbides de la schizophrénie et du trouble bipolaire .....	56
3.1.1 Phase prémorbide de la schizophrénie.....	56
3.1.2 Phase prémorbide du trouble bipolaire .....	57
3.2 Prodromes de la schizophrénie .....	60
3.3 Prodromes du trouble bipolaire et limites.....	63
3.3.1 Prodromes .....	63
3.3.2 Limites .....	77
<b>4. Conclusion du chapitre 2 .....</b>	<b>77</b>

<b>Chapitre 3 : Marqueurs cliniques et cognitifs pour une</b>	
<b>identification plus précoce du trouble bipolaire .....</b>	<b>79</b>
<b>1. Prodromes, facteurs de risque et marqueurs de vulnérabilité .....</b>	<b>79</b>
<b>2. Marqueurs cliniques.....</b>	<b>82</b>
2.1 Tempéraments affectifs .....	82
2.2 Endophénotypes cliniques et marqueurs de vulnérabilité .....	88
2.2.1 Signes neurologiques mineurs .....	88
2.2.2 Troubles subjectivement perçus, symptômes de base et anomalies de l'expérience subjective .....	91
2.2.3 Les processus émotionnels comme endophénotypes candidats .....	96
<b>3. Marqueurs cognitifs .....</b>	<b>97</b>
<b>4. Considérations thérapeutiques pharmacologiques.....</b>	<b>100</b>
<b>5. Conclusion du chapitre 3 .....</b>	<b>103</b>

<b>Chapitre 4 : Conclusion</b> .....	<b>104</b>
<b>Vignette clinique</b> .....	<b>104</b>
Evolution après l'hospitalisation .....	104
Questionnements thérapeutiques .....	105
<b>Conclusion</b> .....	<b>105</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>108</b>

## Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie chronique dont les retentissements personnels, sociaux et économiques sont nombreux (1). Il s'agit d'un trouble psychiatrique sévère, multifactoriel, à hérédité complexe et de présentation clinique hétérogène, débutant en général en fin d'adolescence.

Les troubles bipolaires ont été classés parmi les dix pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1).

Les études épidémiologiques ont montré que la prévalence de ces troubles dans la population générale se situe entre 1% si l'on considère le TB dit de type I et 5% si l'on considère l'ensemble du spectre bipolaire (2).

D'autre part, l'âge de début des troubles pour tous les sous-types bipolaires se situe entre 15 et 25 ans. Malgré cela, des études citées par Scott (2) suggèrent qu'au moins 60 % des individus atteints de troubles bipolaires ne reçoivent pas la confirmation du diagnostic avant d'avoir atteint l'âge de 30-40 ans : et ceci malgré le fait qu'ils aient été en contact avec les services de soins pour des manifestations symptomatiques.

Ainsi, le diagnostic n'est posé qu'après environ 10 ans d'évolution chez la plupart des patients.

Durant la période d'intervention, les patients reçoivent habituellement entre 1 et 4 autres diagnostics, avec la dépression unipolaire et les troubles anxieux comme premiers diagnostics alternatifs, suivis par la schizophrénie, l'abus de substance et les troubles de la personnalité (particulièrement les troubles de personnalité du cluster B : antisociale, borderline, histrionique) (2).

Pendant cette période, ils peuvent être exposés à des thérapeutiques inappropriées, inefficaces et potentiellement délétères.

Si la complication la plus redoutée est le suicide (le risque suicidaire est multiplié par 15 par rapport à la population contrôle sans trouble bipolaire) (3), l'errance diagnostique dans le trouble bipolaire a également un impact sur le pronostic fonctionnel.

Des études montrent que sur le plan social et relationnel, les premières conséquences liées aux troubles bipolaires se manifestent vers l'âge de 15 ans alors que les premiers diagnostics sont posés vers l'âge de 19 ans, les premiers traitements vers 22 ans et les premières hospitalisations vers 25 ans en moyenne (4).

Pour le trouble bipolaire, le premier diagnostic erroné est celui de dépression unipolaire.

Ceci est compréhensible au vu du cours évolutif habituel du trouble bipolaire, qui a pour épisode thymique inaugural un épisode dépressif dans la majorité des cas (5).

L'enquête menée en 2000 par Hirschfeld, citée par Metzger, auprès de 600 adhérents de l'Association américaine des patients bipolaires montrait qu'un diagnostic de schizophrénie avait été posé chez 18% des patients (4).

La première situation clinique rendant difficile le diagnostic différentiel entre schizophrénie et trouble bipolaire est celle d'un état dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques ou d'un premier épisode psychotique aigu avec symptomatologie négative (dont les symptômes négatifs seraient difficiles à relier à une dimension dépressive ou déficitaire).

Le risque de diagnostic erroné de schizophrénie est enfin majoré lors d'une présentation psychotique ou délirante d'un premier épisode maniaque.

Dans les classifications internationales (DSM-IV-TR et CIM-10), le diagnostic de trouble bipolaire repose sur la présence d'états maniaques, hypomaniaques ou mixtes.

Paradoxalement, du point de vue du dépistage du trouble bipolaire, l'attention des cliniciens est moins attirée sur la clinique des états maniaques ces dernières années. Néanmoins, ces derniers se présentent sous des formes multiples : souvent atypiques chez les sujets jeunes et par ailleurs représentés à hauteur de 50% par des formes avec caractéristiques psychotiques (6).

Qu'en est-il de la place des premiers épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques lors des premiers épisodes psychotiques ?

L'attribution d'un diagnostic de schizophrénie chez un patient souffrant d'un trouble bipolaire n'est pas sans conséquences pour le patient. Que ce soit en terme de traitement mais aussi en terme de prise en charge psychosociale. Sans compter, qu'à nos dépend, recevoir un diagnostic de schizophrénie est beaucoup plus stigmatisant dans notre société actuellement.



Un des grands paradoxes de ces dernières décennies c'est le retrait du champ de la psychose du trouble bipolaire tout en augmentant les indications de prescriptions d'antipsychotiques (notamment atypiques) dans la bipolarité.

Nos ancêtres cliniciens avaient beaucoup travaillé la clinique de ces premiers épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques afin d'en prédire l'évolution. Il nous semble que cette clinique s'est un peu perdue ces dernières années.

De plus, l'utilisation du concept récent de psychose fonctionnelle ne va-t-elle pas à l'encontre de la recherche de signes en faveur d'un état maniaque atypique ?

Nous tenterons, avec une revue de la littérature, d'isoler des facteurs cliniques qui permettraient aux cliniciens d'affiner leur évaluation du premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques et ainsi de permettre une identification plus précoce d'un trouble bipolaire.

Dans un premier temps, nous évoquerons la clinique des états maniaques, puis nous aborderons les phases prémorbides et prodromiques du trouble bipolaire et du trouble schizophrénie et enfin, nous détaillerons les indices ou marqueurs cliniques permettant de différencier un trouble bipolaire d'un trouble schizophrénie ou schizo-affectif.

## **Vignette clinique**

### **Circonstances de la première hospitalisation en psychiatrie**

Nicolas est âgé de 20 ans. A la fin du mois de mai, il est admis en service de psychiatrie adulte pour un premier épisode psychotique aigu dans un contexte de consommation de toxiques, cannabis et cocaïne (consommation régulière de cannabis depuis 4 ans et prise occasionnelle et récente de cocaïne).

L'orientation en service de psychiatrie se fait après avis psychiatrique demandé par le service des urgences générales, alors que le patient consultait pour un problème bénin. Il était venu seul aux urgences, sans accompagnant.

Devant le tableau clinique, le patient est hospitalisé sous mesure de contrainte.

### **Premiers temps en hospitalisation**

A l'admission, le tableau clinique est celui d'un état maniaque avec un contact hypersyntonique, une exaltation de l'humeur avec idées de grandeur, une tachypsychie avec logorrhée et coqs à l'âne.

On retrouve une labilité émotionnelle avec l'expression d'affects tristes, plus marqués le lendemain de son entrée dans le service mais cotôyant toujours de près une élation de l'humeur. Il n'y a pas d'idéation suicidaire.

L'entretien relève des troubles attentionnels manifestes.

Il présente également une symptomatologie psychotique avec une double thématique délirante mégalomane et persécutrice (à minima). Les mécanismes délirants apparaissent intuitifs et imaginatifs majoritairement, mais aussi interprétatifs.

Sur l'observation d'entrée sont aussi notées la présence d'hallucinations visuelles (non précisées davantage), d'un vol de la pensée et d'un syndrome d'influence.

Il n'est pas relevé de participation affective majeure à ces idées délirantes et une critique partielle est notée.

Le lendemain de son admission, le tableau affectif est au premier plan avec persistance des signes de la lignée maniaque et d'affects dépressifs. Il n'y a pas d'anxiété notable ni de troubles du comportement. Dans son discours, le patient ne comprend pas ce qu'il fait à

l'hôpital mais accepte la situation, donnant l'impression d'être dans une attitude de curiosité, sans signes de ludisme apparent.

Après moins de 24 h d'hospitalisation, alors qu'il bénéficie d'une prescription d'isolement thérapeutique pour restriction des stimulations et prévention d'un risque de fugue (du fait d'une absence d'adhésion aux soins) le patient présente un épisode d'agitation soudain dans l'après-midi. Quelques minutes après avoir appelé les soignants il brise un élément de sa chambre dans le but de s'enfuir du service, comme il l'expliquera plus tard.

Lorsque nous arrivons dans sa chambre, Nicolas est hébété mais le contact est préservé. Il est assis sur son lit et nous explique qu'il s'est soudainement senti menacé, pensant qu'il était enfermé à l'hôpital pour y subir des tests en tant que cobaye. Paradoxalement, l'arrivée d'une dizaine de personnes en blouse blanche ne semble pas le menacer ; notre présence semble le rassurer et il reste calme.

L'entretien avec le patient ne retrouve pas de phénomènes hallucinatoires à ce moment là. On est toutefois dans un contexte de début de sevrage physique au cannabis.

Sur le plan paraclinique le bilan d'entrée ne retrouve pas d'anomalies à l'exception d'une élévation de la CRP à 25.

### **Anamnèse et antécédents**

Au niveau des antécédents personnels, il n'est pas retrouvé d'antécédents médicochirurgicaux notables.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans particularité.

Il n'y a pas d'antécédents psychiatriques mais la présence d'idéations suicidaires ponctuelles pendant plusieurs mois, associées à un syndrome dépressif dans un contexte de deuil, 5 ans auparavant, au moment du décès de sa mère.

Une consommation régulière de cannabis, à type d'abus, est retrouvée à partir de cette période.

Au niveau des antécédents familiaux, l'entretien avec les proches du patient permet de suspecter un trouble de l'humeur et une addiction à l'alcool secondaire chez la mère, décédée d'un accident cardiovasculaire.

Le patient témoignera par la suite avoir subi de la maltraitance physique de la part de sa mère lorsqu'il était préadolescent et qu'elle était alcoolisée.

Il n'y a pas noté d'autres antécédents psychiatriques au niveau familial.

Au niveau de la fratrie, un frère aîné et une sœur cadette, il n'y a pas d'antécédents notables et les rapports entre les enfants sont de bonne qualité.

Nicolas a un parcours scolaire sans rupture et est titulaire d'un BEP.

Il est bien entouré sur le plan social, familial et amical et a eu plusieurs relations affectives.

Il est actuellement sans emploi après avoir été licencié d'un premier emploi il y a quelques mois.

Il est décrit par son père comme « impatient » depuis sa naissance et comme un enfant ayant fait sa crise d'adolescence « avant tout le monde ». Des troubles de l'attention et de la concentration ont été rapportés par les différents professeurs de Nicolas tout au long de son parcours scolaire.

### **Evolution durant l'hospitalisation**

Durant l'hospitalisation, le tableau clinique est largement dominé par une symptomatologie psychotique fluctuante et qui n'impacte pas beaucoup le contact et les relations interpersonnelles. Il n'y a pas de troubles du comportement associés.

On retrouve des idées de persécution mal systématisées et fluctuantes.

Les mécanismes sous tendant ces idées délirantes sont interprétatifs et surtout intuitifs, avec une adhésion fluctuante à ces idées de persécution et des moments de critique.

On retrouve une anosognosie, une méconnaissance des troubles (relatifs à l'élévation de l'humeur).

Le patient est méfiant à l'égard des traitements qui lui sont donnés, mais aussi à l'égard des prises de sang (malgré le fait qu'il formulera spontanément la demande d'un bilan d'infections sexuellement transmissibles).

Malgré cette méfiance, le patient sollicite fréquemment l'équipe soignante en vue d'une réassurance face à des angoisses envahissantes, avec principalement des angoisses de mort à l'heure du coucher. Il demande ainsi régulièrement à ce qu'on lui serre fort les mains le soir pendant quelques instants.

Les troubles du sommeil sont importants et mettent du temps à s'amender. On retrouve initialement une réduction importante du temps de sommeil avec des réveils précoces entre 3h et 5 h du matin, et ce pendant les 2 premières semaines d'hospitalisation. Une latence à l'endormissement est également présente et apparaît secondaire à l'excitation psychique.

Concernant les traitements pharmacologiques mis en place : sels de lithium d'emblée avec adjonction d'olanzapine dans un second temps (1 semaine après le début de la réhospitalisation) ce qui permettra une diminution posologique des traitements symptomatiques à visée sédatrice et anxiolytique (diazepam et cyamémazine).

On retrouve une sédation peu marquée mais une note confusionnelle, sans désorientation temporospatiale, avec des difficultés à percevoir le sens de l'environnement et comprendre les intentions et les actions des autres.

L'observation en milieu hospitalier permet de constater que la symptomatologie maniaque se résout rapidement au niveau de l'humeur avec toutefois une réduction du temps de sommeil plus durable.

Il persiste des idées bizarres.

Nous concluons à un diagnostic de premier épisode maniaque avec symptômes psychotiques. La symptomatologie maniaque est contemporaine de la symptomatologie psychotique et il apparaît (par le biais de l'anamnèse) qu'elle précède mais ne succède pas à ces signes psychotiques.

Après une première hospitalisation de 3 semaines, le retour à domicile est marqué par la persistance d'une hyperactivité et de troubles du sommeil importants à type de réveils précoces vers 5h du matin.

L'observance du traitement est partielle selon les informations des proches du patient mais le dosage de la lithiémie est malgré tout réalisé et retrouve un taux de lithium sous l'objectif thérapeutique.

Puis l'entourage note une multiplication de projets plus ou moins adaptés avec réapparitions d'idées de persécution s'accompagnant de manifestations anxieuses.

Une réhospitalisation a lieu en vue d'une diminution des stimulations, d'une poursuite du traitement thymorégulateur et d'une première psychoéducation aux troubles.

L'état clinique du patient s'améliorera après environ deux semaines, avec une réadaptation thérapeutique, et permettra la sortie du service au début du mois d'août.

Imaginez que nous soyons cent psychiatres à nous occuper de ce patient. Quelles seraient les hypothèses diagnostiques évoquées? Combien de psychiatres voteraient pour un épisode maniaque avec symptômes psychotiques ? Une entrée dans la schizophrénie ? Une pharmacopsychose ? Quels seraient le ou les traitements de maintenance choisis ?

Nous aimerions, à travers notre travail de thèse, faire une revue de la littérature sur les arguments en faveur d'un trouble bipolaire lors d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques.

# Chapitre 1 : Clinique des états maniaques

## 1. Le concept de trouble bipolaire

### 1.1 Critères diagnostiques actuels selon le DSM-IV-TR et la CIM-10

Le trouble bipolaire fait partie de la catégorie hétérogène des troubles de l'humeur.

D'un point de vue terminologique, les troubles de l'humeur sont caractérisés par une dérégulation s'étendant à l'humeur, l'activité psychomotrice et aux cognitions et aux biorythmes.

Le diagnostic positif se fait exclusivement sur les symptômes de la série hyperactivité-euphorie qui figurent dans les classifications et qui amènent à faire le diagnostic à partir du moment où sont présents :

- soit un état hypomaniaque (4 critères > ou = à 4 jours)
- soit un état maniaque (4 critères > ou = à 7 jours).

Le critère principal porte sur l'humeur et comprend une humeur élevée, expansive ou irritable, distincte de l'humeur habituelle ainsi qu'une augmentation de l'activité ou de l'énergie.

Les critères secondaires comprennent une augmentation de l'estime de soi et/ou des idées de grandeur, une diminution du besoin de sommeil, une augmentation du discours, une fuite des idées, une distractibilité, une augmentation des activités liées à un but, une agitation psychomotrice et l'implication excessive dans des activités de plaisir ou ayant des conséquences délétères.

En cas d'humeur irritable, un critère secondaire supplémentaire doit être présent pour satisfaire les critères diagnostiques d'un état maniaque.

Le trouble bipolaire comprend plusieurs entités cliniques.

Les classifications internationales représentées par la version révisée de la quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, le DSM-IV-TR (7), et

la dixième révision de la Classification internationale des maladies, la CIM-10 (8) catégorisent 4 types de troubles bipolaires :

- Le trouble bipolaire de type I, défini par la présence d'au moins un épisode maniaque (ou mixte).
- Le trouble bipolaire de type II, défini par la présence d'un ou plusieurs états dépressifs majeurs et d'au moins un épisode hypomaniaque.

Aux côtés de ces formes diagnostiques les mieux connues, le groupe des troubles bipolaires comprend aussi :

- Le trouble cyclothymique, défini par une fluctuation thymique chronique, comprenant plusieurs épisodes avec symptômes hypomaniaques et dépressifs, mais non suffisamment nombreux ou sévères pour remplir les critères de manie ou d'épisode dépressif majeur. Les périodes intercritiques, exemptes de cette symptomatologie subsyndromique, ne doivent pas durer plus de 2 mois, et la durée du trouble doit être d'au moins 2 ans.
- Le trouble bipolaire non spécifié.

Le spectre bipolaire du DSM IV inclut les troubles bipolaires de type I, de type II et le trouble cyclothymique.

Mais la définition du spectre bipolaire varie selon les auteurs, certains proposant l'inclusion de nouvelles catégories de troubles bipolaires (jusqu'à 11 entités cliniques dans la classification d'Akiskal la plus actuelle) (9) :

- Trouble bipolaire  $\frac{1}{4}$  : Episodes dépressifs récurrents avec amélioration rapide sous antidépresseurs
- Trouble bipolaire  $\frac{1}{2}$  : Trouble schizo-bipolaire
- Trouble bipolaire I : cf. DSM-5
- Trouble bipolaire I  $\frac{1}{2}$  : Hypomanie fluctuante, sans épisodes dépressifs
- Trouble bipolaire II : cf. DSM-5
- Trouble bipolaire II  $\frac{1}{2}$  : Dépression sur fond de tempérament cyclothymique
- Trouble bipolaire III : Dépression avec hypomanie induite par les antidépresseurs ou un autre traitement



- Trouble bipolaire III ½ : Oscillations marquées de l'humeur associées à un contexte addictif ou abus d'alcool
- Trouble bipolaire IV : Dépression sur fond de tempérament hyperthymique
- Trouble bipolaire V : Episodes dépressifs et phases hypomanes avec caractéristiques de mixité
- Trouble bipolaire VI : bipolarité dans un contexte de démence.

Le trouble bipolaire de type I, dont il est davantage question dans ce travail, est défini par la présence d'un épisode maniaque.

L'épisode maniaque doit réunir au minimum 4 critères cliniques et un critère de durée, les symptômes doivent être présents sur une période au moins égale à 7 jours (sauf si une hospitalisation est requise) :

1. Une élation ou une expansivité de l'humeur ou une irritabilité de l'humeur (dans quel cas 5 critères cliniques doivent être présents au total).
2. Et ainsi 3 symptômes additionnels, ou 4 symptômes en cas d'irritabilité.
3. Avec une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou lorsqu'une hospitalisation est requise ou des caractéristiques psychotiques sont présentes.

Critères de l'épisode maniaque selon le DSM-IV-TR :

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante :
  - Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
  - Réduction du besoin de sommeil (p.ex., le sujet se sent reposé après seulement 3h de sommeil)
  - Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment

- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent
- Distractibilité (p.ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants)
- augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice
- engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p.ex., la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables)

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

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

E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance (p.ex. substance donnant lieu à un abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p.ex., hyperthyroïdie).

Il existe six catégories de critères distincts pour le Trouble bipolaire I.

Le diagnostic de Trouble bipolaire I, Episode maniaque isolé, est utilisé chez les sujets présentant un premier Episode maniaque.

Critères du Trouble bipolaire I, Episode maniaque isolé selon le DSM-IV-TR :

- A. Présence d'un seul Episode maniaque et aucun antécédent d'Episode dépressif majeur.
- B. L'Episode maniaque n'est pas mieux expliqué par un Trouble schizo-affectif et n'est pas surajouté à une Schizophrénie, un Trouble schizophréniforme, un Trouble délirant, ou un Trouble psychotique non spécifié.

Si tous les critères sont actuellement remplis pour un Episode maniaque, mixte (ou un Episode dépressif majeur), *spécifier* sa forme clinique actuelle et/ou ses caractéristiques : léger, moyen, ou sévère sans caractéristiques psychotiques/sévère.

Avec caractéristiques psychotiques

Avec caractéristiques catatoniques

Avec début lors du post-partum.

Un des changements définis dans le DSM-5 (10) est l'élargissement des critères diagnostiques, au delà de critères d'ordre purement thymiques, aux changements repérables dans l'activité et l'énergie déployées par le patient.

Le DSM-5 remplace également la catégorie Trouble bipolaire non-spécifié par une catégorie permettant la définition d'un trouble du spectre bipolaire incluant un continuum entre les différents troubles, soit les types I et II et la cyclothymie.

Le manuel inclut les symptomatologies subsyndromiques en durée ou en intensité ainsi que des critères de mixité possibles aux phases maniaques/hypomaniaques et aux phases dépressives.

Le DSM-5 permet également de spécifier la présence de caractéristiques catatoniques.

## **1.2 Epidémiologie du trouble bipolaire**

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble fréquent puisque sa prévalence se situe autour de 1% en population générale avec des chiffres entre 0,7 et 1,7% dans les études internationales (11).

Les études épidémiologiques en population générale se focalisent généralement sur le TB de type I ; la prise en compte du TB de type II et du trouble cyclothymique aboutit à des taux plus élevés, autour de 3% (12,13).

La prise en compte des différents sous-types du spectre bipolaire porte la prévalence jusqu'à 5% (2).

La prévalence du TB en population générale a été évaluée en France avec le *Mood Disorder Questionnaire* (MDQ) (13). Elle est de 3,7% dans la population des omnipraticiens (14) et atteint 15% en consultation spécialisée avec des taux comparables selon le type d'activité privée ou publique.

On retrouve une prévalence relativement constante du TB à travers le temps mais une diminution sensible de l'âge de début : vers 30 ans selon les publications de Kraepelin contre 20 ans en moyenne aujourd'hui (11).

Le trouble bipolaire affecte autant les hommes que les femmes, le sex-ratio est de 1:1, quel que soient leurs origines ethnoculturelles ou leurs niveaux socioéconomiques.

Il s'agit d'un trouble du sujet jeune, l'âge moyen de début étant d'environ 20 ans et la population considérée à risque pour le dépistage est celle des 15-25 ans (11).

Malgré ces données, les études suggèrent qu'au moins 60 % des individus atteints de troubles bipolaires ne reçoivent pas la confirmation du diagnostic avant d'avoir atteint l'âge de 30-40 ans (2).

Ces troubles s'accompagnent d'une surmortalité par suicide avec des taux de mortalité par suicide atteignant 10 à 15% (15).

Plus généralement chez les patients bipolaires non traités, le trouble est à l'origine d'une altération de la qualité de vie avec une désinsertion professionnelle fréquente et une multiplication du nombre de divorce par 3 (11).

### **1.3 Polarité maniaque du premier épisode**

Un épisode dépressif inaugure le trouble bipolaire dans la majorité de cas (5).

Cette donnée est également valable pour le trouble bipolaire de type I puisque le premier épisode thymique se présente sur le versant maniaque de manière moins fréquente que sur le versant dépressif, comme en attestent plusieurs études rétrospectives (16-18).

En effet, un premier épisode maniaque n'est retrouvé que chez 23 à 38% des patients bipolaires (16-18).

Un épisode mixte inaugural est retrouvé dans 12 à 26% des cas (16,18).

En comparaison d'un épisode dépressif inaugural, un épisode maniaque inaugural est plus tardif, avec un âge moyen de survenue variant de 25 à 29 ans (18).

De manière générale, quand un épisode dépressif inaugure un trouble bipolaire, il précéderait le premier épisode maniaque de trois ans en moyenne (5).

Les patients bipolaires avec un épisode maniaque inaugural présentent des caractéristiques cliniques différentes des patients en phase maniaque ayant plusieurs épisodes thymiques antérieurs.

Il s'agit d'une forme plus pure de manie avec des scores plus importants aux échelles de sévérité de la manie et des scores plus faibles aux échelles de sévérité de la dépression (19). La consommation de toxiques, principalement de cannabis, apparaît également plus importante dans la période qui précède le premier épisode maniaque.

Chez les patients bipolaires dont le premier épisode thymique est maniaque, le cours évolutif du trouble apparaît également marqué par des épisodes maniaques plus sévères sur les échelles de sévérité de la manie et celles des symptômes psychotiques (18).

Par contre, les épisodes dépressifs sont caractérisés par une symptomatologie dépressive moins marquée (17).

Pour ces patients avec un premier épisode de polarité maniaque, l'ensemble des épisodes thymiques, qu'ils soient maniaques ou dépressifs, présentent globalement plus de caractéristiques psychotiques (16–18).

Du point de vue de l'histoire évolutive de la maladie bipolaire, les patients qui présentent un premier épisode thymique de type maniaque expérimentent moins d'épisodes thymiques au cours de leur vie, et notamment moins d'épisodes dépressifs (18).

Comparativement aux patients déprimés lors du premier épisode, ces patients présentent des périodes de rémission plus importantes et de meilleure qualité (16).

Ces patients avec épisode maniaque inaugural présentent globalement moins de comorbidités anxieuses (20) et un tempérament hyperthymique plus fréquent (21).

L'étude réalisée par Perugi *et al.* (16) met en évidence un diagnostic de trouble bipolaire plus fréquent chez les apparentés du premier degré des patients dont le premier épisode thymique est maniaque.

Comparativement, un diagnostic d'épisode dépressif majeur est plus fréquemment retrouvé chez les apparentés des patients dont le premier épisode est dépressif.

Une étude familiale menée chez 971 patients bipolaires met en évidence une concordance pour la polarité du premier épisode entre patients apparentés (20), avec une concordance marquée pour la polarité maniaque.

Les auteurs suggèrent ainsi que la polarité du premier épisode pourrait être un trait familial.

Leurs résultats concernant une liaison génétique avec le chromosome 16p chez les patients avec polarité maniaque inaugurale sont en faveur d'un certain déterminisme génétique de la polarité du premier épisode.

Même si ce n'est pas la règle, un épisode maniaque peut inaugurer un trouble bipolaire. La présence d'un épisode manique signe le diagnostic de trouble bipolaire selon les critères diagnostiques des classifications internationales (DSM-IV-TR et CIM-10).

Les premières descriptions cliniques du trouble, notamment celles faites par Falret (22) cité par Kaladjian (18), faisaient déjà état d'une régularité dans la répétition des épisodes thymiques chez un même sujet.

Dans le cas d'un premier épisode thymique de polarité maniaque, il semble qu'une polarité maniaque prédomine sur le cours évolutif et que le trouble bipolaire se caractérise dans ce cas par des épisodes maniaques plus francs et par des périodes de rémission de meilleure qualité.

Ces données confirment l'hétérogénéité clinique et évolutive des troubles bipolaires et suggèrent qu'un objectif de rémission de qualité à l'issue de chaque épisode puisse être à fortiori envisagé pour les patients, et plus particulièrement pour ceux ayant présenté un épisode maniaque inaugural.

Enfin, quelle que soit la polarité du premier épisode, il est désormais admis que le trouble bipolaire est marqué par un pronostic défavorable, et ce d'autant plus que le nombre de récurrences est important.

Bien qu'il s'agisse d'une étape critique et critiquable, l'établissement d'un diagnostic précoce à l'issue du premier épisode maniaque et la prescription d'un traitement normothymique au plus tôt apparaissent comme un enjeu afin de préserver au maximum le fonctionnement psychosocial du sujet.

## **2. Les états maniaques : différentes formes cliniques**

S'il est globalement admis que l'état maniaque est de reconnaissance aisée par rapport à d'autres troubles psychiatriques, il existe différentes formes cliniques de manie, et ceci peut rendre compte de difficultés à les identifier, d'autant plus quand la clinique s'éloigne de la forme euphorique classique.

Cette hétérogénéité clinique est reconnue depuis les premières descriptions de la manie, et reste indépendante des descriptions cliniques synchroniques développées au sein du concept de spectre bipolaire élargi.

Dans le cadre de l'intervention précoce dans les troubles bipolaires, une des cibles définie par Conus et son équipe est l'amélioration de l'identification du premier épisode maniaque (23).

Nous développerons ainsi dans cette partie les principales formes cliniques de manies plus atypiques et qui peuvent rendre le diagnostic moins évident.

### **2.1 Formes cliniques de la manie**

#### **2.1.1 Premières descriptions cliniques de la manie**

La manie est souvent présentée comme le trouble mental aigu le plus typique et le plus anciennement reconnu. Le terme de manie remonte à l'Antiquité hippocratique et désignait un délire furieux. La clinique de la manie a été abondamment décrite par les auteurs classiques.

Depuis les médecins de l'Antiquité grecque ont été décrites plusieurs formes de manie, avec schématiquement la forme euphorique, ou manie pure, opposée à la forme agressive, ou « fureur maniaque ».

En 1913, Kraepelin a décrit 4 formes cliniques de manies : la manie « aiguë », la manie « délirante », la manie « confuse » et « l'hypomanie ». Kraepelin a également individualisé les états mixtes dont il a décrit six sous-types ou variétés : la stupeur maniaque, la dépression agitée, la manie improductive, la manie dépressive, la dépression avec fuite des idées et la manie akinétique (24).

Par la suite, en 1971, Beigel et Murphy ont décrit 2 formes de manie : manie « élation-mégalomanie » et manie « paranoïde-destructrice » (association des symptômes dépressifs avec ce sous-type).

Ces premières descriptions rendent déjà compte de la présence de symptômes psychotiques et de la lignée dépressive repérée au sein de la clinique des états maniaques.

### **2.1.2 Les manies mixtes et dysphoriques**

La manie mixte se caractérise par la coexistence de symptômes dépressifs avec un épisode maniaque.

Au sein de la manie mixte sont décrites deux versions, une version plutôt dysphorique et une version plutôt dépressive. Dans la manie dysphorique, le tableau clinique comporte une impatience et une irritabilité marquées ainsi qu'une hostilité ou un comportement d'agressivité verbale et/ou physique. Des idées de persécution peuvent être présentes et aggraver un comportement de méfiance hostile.

De manière plus générale, la présence de symptômes dépressifs lors d'un épisode maniaque représente un tableau clinique fréquent, quelle que soit la forme de manie.

Une labilité affective est également présente chez la majorité des patients en phase maniaque. Certains auteurs proposent ainsi que la symptomatologie maniaque soit appréhendée au moyen de trois dimensions principales correspondant à l'hédonisme, la dysphorie et l'activation, auxquelles s'ajoutent des facteurs d'ordre dépressif et psychotique (25). Des études dimensionnelles ont montré que la dimension dépressive de la manie comprend les symptômes de l'humeur dépressive et de l'anxiété (25).

L'hyperréactivité émotionnelle est également considérée comme une dimension clé des états maniaques (26, p.48).

Dans des publications antérieures, certains auteurs comme Kotin et Goodwin (27), considéraient déjà la nature mixte des symptômes comme inhérente à l'épisode maniaque. Cassidy et son équipe contestaient d'ailleurs la validité de la critériologie des états mixtes (28).

En effet, les caractéristiques dysphoriques telles qu'une dysphorie, une labilité affective, une irritabilité et une anxiété ne semblent pas se limiter aux épisodes mixtes (29,27), puisqu'une forte incidence de ces caractéristiques dysphoriques est rapportée au cours des manies « pures » (28).



S.McElroy, cité par Bourgeois, a étendu la notion d'états mixtes (environ 10% des épisodes maniaco-dépressifs) à celle de manie dysphorique qui représenterait au moins un tiers des épisodes maniaco-dépressifs (26, p.36).

### **2.1.3 Les manies psychotiques**

Classiquement, l'état maniaque était considéré comme un état psychotique du fait de l'intensité des troubles. Selon Henri Ey, on peut trouver « même dans les manies les plus simples et les plus pures...déjà un délire naissant... une certaine distorsion de la réalité vécue et pensée... » ainsi que des « constructions délirantes fugaces et floues ».

Quoique très discuté, le concept d'état psychotique reste très utilisé dans la manie.

Néanmoins, la présence d'idées délirantes s'observe dans près de la moitié des accès maniaques. La thématique délirante est souvent congruente à l'humeur euphorique et expansive, et apparaît le plus souvent mégalomaniacale. Ces idées mégalomaniacales sont par ailleurs décrites dans l'ouvrage de Lempérière comme n'entraînant qu'une adhésion partielle du sujet, restant plus proches de la mythomanie fabulatoire que de la construction délirante élaborée (24, p.292).

D'autres thèmes délirants tels que les thèmes érotomaniacales, mystiques et messianiques sont fréquemment décrits. Des idées de persécutions et la mise en place d'un système projectif peuvent se mettre en place, conditionnées par une hyperesthésie affective. Ces idées délirantes peuvent s'associer à des idées de référence ou à un syndrome d'influence.

### **2.1.4 Manie et catatonie**

La catatonie était considérée par Kraepelin et Bleuler comme une forme clinique de démence précoce puis de schizophrénie.

Les syndromes catatoniques ont par la suite été associés à des affections somatiques variées et à d'autres troubles psychiatriques, notamment les troubles de l'humeur.

Désormais, la catatonie est plus fréquemment associée aux troubles affectifs qu'à toute autre pathologie psychiatrique (26, p.150).

Les liens entre catatonie et manie ou état mixte sont perçus depuis longtemps avec la description de manies motrices ou choréatiques de Wernicke et Kleist dans un premier temps (26, p.150).

Le ralentissement psychomoteur et la stupeur peuvent dominer le tableau des épisodes maniaques. Kraepelin a d'ailleurs décrit la manie pauvre en pensée, la stupeur maniaque et la manie inhibée (avec inhibition psychomotrice mais présence d'une fuite des idées).

D'après l'étude de R.Abrams et M.Taylor (1979) citée par Thomas, 65 % des patients catatoniques étaient des patients bipolaires en phase maniaque. Par ailleurs, des caractéristiques catatoniques sont présentes chez plus d'un quart des patients maniaques et chez 60 à 70 % pour les formes mixtes de manie (26, p.150).

Sur le plan clinique, la manie avec catatonie est caractérisée par un début rapide avec des cycles de stupeur et d'excitation extrême. L'insomnie est majeure et une incontinence urinaire et anale est parfois présente. Les idées délirantes de grandeur sont floues du fait d'une désorganisation de la pensée et du discours.

La catatonie est principalement observée chez des patients jeunes, et plus souvent lors des premiers épisodes d'une pathologie psychiatrique (26, p.148).

### **2.1.5 Approches dimensionnelle et factorielle de la manie**

En reprenant de nombreuses publications antérieures à 1990, Goodwin et Jamison ont pu préciser la fréquence des différents symptômes observés dans l'état maniaque (26, 27 p.33-35).

Sur le plan de la tonalité thymique, une irritabilité apparaît plus fréquemment qu'une euphorie et les symptômes psychotiques sont fréquents puisque la présence d'idées délirantes concerne près de la moitié des patients.

*Fréquence des différents symptômes de la manie aiguë, adapté de Goodwin et Jamison (26, 27)*

<i>Symptômes thymiques</i>	<i>p.100</i>
Irritabilité	80
Euphorie	71
Dépression	72
Labilité affective	69
Expansivité	60

<b><i>Symptômes cognitifs</i></b>	<b><i>p.100</i></b>
Mégalomanie	78
Fuite des idées	71
Distractibilité, troubles de concentration	71
Confusion	25
<b><i>Symptômes psychotiques</i></b>	<b><i>p.100</i></b>
Toute idée délirante	48
Mégalomanie	47
Persécution	28
Passivité, influence	15
Toute hallucination	15
Hallucinations auditives	18
Hallucinations visuelles	10
Hallucinations olfactives	17
Antécédents de symptômes psychotiques	58
Troubles de la pensée	19
Symptômes de premier rang (Schneider)	18
<b><i>Symptômes et comportement</i></b>	<b><i>p.100</i></b>
Hyperactivité	87
Sommeil réduit	81
Violence/agression	49
Logorrhée	98
Hyperverbosité	89
Nudité, exhibitionnisme sexuel	29
Hypersexualité	57
Extravagance	55
Religiosité	39
Décoration céphalique	34
Régression importante	28
Catatonie	22
Incontinence fécale	13

Cassidy et son équipe ont souligné la grande hétérogénéité clinique de la manie. Par le biais d'une méthode statistique multivariée, ils ont proposé une validation de 5 sous-types de manie (manie classique, manie sévère sans dysphorie, symptômes psychotiques intenses avec mégalomanie, dysphorie intense et signes psychotiques paranoïdes, dysphorie et agitation psychomotrice avec tendances suicidaires) et de 2 type d'états mixtes à partir de l'observation de 327 patients hospitalisés (26 p.38, 28). Leurs résultats sont en accord avec les formes kraepeliniennes classiques de manie.

Cassidy a proposé par ailleurs un modèle comprenant cinq dimensions indépendantes pour la manie : la dysphorie, l'irritabilité, l'accélération psychomotrice, l'hédonisme et la psychose (29).

Les dimensions psychotiques et dysphoriques dans la manie ont été observées dans l'étude EPIMAN-II-Mille portant sur 1090 patients admis pour manie aiguë (30). Dans cette étude, les manies psychotiques et mixtes sont caractérisées par une prédominance féminine alors que les formes euphoriques, plus classiques, sont plus prévalentes dans le sexe masculin.

Ces formes psychotiques et mixtes présentent un certain chevauchement car les manies mixtes comportent plus de caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur et les manies avec caractéristiques non congruentes sont marquées par un niveau de dépression plus élevé.

Pour Hantouche, ces données suggèrent une certaine autonomie clinique et phénoménologique des manies psychotiques et mixtes par rapport aux manies euphoriques et/ou non psychotiques.

Les formes psychotiques et mixtes de manie apparaissent d'ailleurs plus fréquentes chez les sujets jeunes, comme nous allons la voir dans la suite de ce travail.

Il nous apparaît évident que des éléments dysphoriques et dépressifs sont à même de limiter l'identification d'un épisode maniaque.

La présence d'une irritabilité prenant la forme d'une hostilité ou d'idées de persécution apparaît également à risque d'orienter prématurément le diagnostic vers un trouble du spectre de la schizophrénie.

## **2.2 Le trouble bipolaire et les signes atypiques du sujet jeune**

Concernant l'âge de début du trouble bipolaire, trois sous-groupes d'âge de début se dégagent : il s'agit des sous-groupes précoce, intermédiaire et tardif.

Le sous-groupe d'âge de début précoce correspond à un seuil aux alentours de 21 ans avec un écart-type très réduit ( $21,28 \pm 1,6$  ans) (31).

Pour d'autres auteurs, l'âge seuil est  $\leq$  à 21 ans (32) ou  $<$  18 ans (33).

Le trouble bipolaire à début intermédiaire correspond à un déclenchement entre l'âge de 21 et 33 ans et le trouble bipolaire à début tardif à un déclenchement après l'âge de 33 ans.

Ces sous-groupes sont décrits comme comportant des caractéristiques cliniques et des comorbidités psychiatriques distinctes (31).

Le profil clinique du trouble bipolaire à début précoce (TBDP) comprendrait plus de tentatives de suicide, de cycles rapides, d'abus d'alcool et de drogues, mais aussi davantage de symptômes psychotiques et une fréquence plus élevée d'autres comorbidités telles que l'anxiété généralisée, les attaques de panique et les troubles obsessionnels compulsifs (31). Les troubles bipolaires dont l'âge de début est précoce sont aussi associés à une plus grande fréquence de tempérament cyclothymique ou irritable (18).

Selon *Geoffroy* et son équipe, le modèle de TBDP apparaît valide pour le trouble bipolaire de type I mais également pour le trouble bipolaire de type II et permettrait d'individualiser un sous-groupe homogène de la maladie

Ce modèle d'âge de début précoce fait cependant l'objet de controverses (34), les signes présentés pouvant représenter des troubles du comportement non spécifiques ou s'intégrer aux données psychopathologiques de l'enfance et de l'adolescence.

La présentation clinique de l'état maniaque est souvent atypique chez les adolescents et les adultes jeunes et peut être responsable d'errances diagnostiques (23).

La symptomatologie maniaque est fréquemment marquée au premier plan par une irritabilité (35). Une augmentation de l'énergie ou une fuite des idées sont également très fréquentes alors qu'une euphorie et des idées de grandeur sont moins retrouvées (35,36).

Au cours d'un épisode maniaque, les symptômes maniaques ont tendance à être plus chroniques c'est-à-dire avec une anomalie de l'humeur présente tous les jours et fluctuant peu au cours d'une même journée (23).

Les épisodes maniaques chez les adolescents sont plus souvent mixtes que chez l'adulte (26 p.49), avec une coexistence de symptômes maniaques et dépressifs plus que des états successifs de manie et de dépression ou que des états purement maniaques (23).

D'autre part, on retrouve une fréquence importante de comorbidités anxieuses, addictives, de troubles hyperactifs et de déficit d'attention et de comportement antisocial (23) qui peuvent rendre le tableau clinique plus atypique.

Par rapport à l'adulte, on retrouve plus de plaintes somatiques (céphalées, plaintes digestives) exprimées au cours d'un épisode thymique, quelle que soit sa polarité (36).

Dans le trouble bipolaire de type I, la symptomatologie psychotique est plus fréquente à l'adolescence qu'à l'âge adulte (36).

Plus de la moitié des adolescents présenteraient des symptômes psychotiques au moment d'un premier épisode de manie (23).

Chez ces patients jeunes, les symptômes psychotiques sont le plus souvent non congruents à l'humeur (35).

Les idées délirantes peuvent s'accompagner de symptômes dissociatifs (relâchement associatif, diffluence) ou de symptômes confusionnels (désorientation, perplexité anxieuse).

Dans certains cas, un épisode catatonique peut inaugurer le trouble bipolaire.

Les manifestations maniaques sont épisodiques dans la plupart des cas et les épisodes durent en moyenne entre 10 et 14 semaines.

Ces manifestations sont également d'apparition plus progressive que chez l'adulte (36).

Comme chez l'adulte, le premier épisode thymique est un épisode dépressif dans la majorité des cas. Certaines caractéristiques de l'épisode dépressif apparaissent prédictives de l'évolution vers un trouble bipolaire chez l'adolescent. Il s'agit de la présence d'un

ralentissement psychomoteur marqué, de symptômes psychotiques, d'un virage hypomaniaque ou maniaque iatrogène, de difficultés de concentration, d'une distractibilité, d'une prise de poids, de préoccupations somatiques, d'une autodépréciation, d'idées suicidaires, d'une irritabilité et d'une exigence personnelle élevée (36).

Chez l'adolescent et le jeune adulte, la présence fréquente d'une irritabilité et de symptômes psychotiques non congruents à l'humeur peut orienter à tort vers un diagnostic de schizophrénie (avec un risque de confusion diagnostique de 50%) (36).

Néanmoins, certains facteurs d'évolution vers une schizophrénie ont été repérés. Il s'agit d'un quotient intellectuel faible et d'un fonctionnement prémorbide pauvre. Cependant, comme nous allons le voir plus tard dans ce travail, des données plus récentes font part d'une relation linéaire entre mauvais fonctionnement prémorbide et risque de développer des troubles psychotiques, qu'ils soient schizophréniques ou rattachés à un trouble de l'humeur.

### **2.3 Les stades progressifs de la manie de Carlson et Goodwin**

En 1973, Carlson et Goodwin (37) ont décrit différents stades cliniques progressifs lors d'un épisode maniaque.

Ils ont distingué trois tableaux cliniques correspondant à trois degrés de gravité et d'intensité de l'état maniaque.

La description de ces stades était basée sur l'observation de 20 patients hospitalisés, avec comme avantage l'absence de traitement pharmacologique chez ces patients.

L'analyse clinique portait sur 3 dimensions : l'humeur, les cognitions et le comportement, avec comme critère principal l'humeur prédominante.

L'évolution longitudinale de l'épisode maniaque est ainsi divisée en 3 stades :

- Le stade 1 ou stade initial de la manie comprend une humeur labile, euphorique, irritable ou les deux, avec toutefois la prédominance d'une humeur euphorique.
- Le stade 2 ou manie aiguë comprend une labilité thymique plus marquée avec l'apparition d'une dysphorie en plus de l'euphorie et un virage de l'irritabilité vers une hostilité. Ces modifications thymiques s'accompagnent d'une augmentation

plus marquée de l'activité psychomotrice avec l'apparition possible d'idées délirantes de grandeur et de persécution.

- Le stade 3 ou état psychotique indifférencié survient chez certains patients et se caractérise par une humeur dysphorique franche, une incohérence de la pensée et des idées délirantes bizarres ou des idées de références. Le tableau clinique est celui d'une désorganisation psychotique floride.

Dans ces travaux (37), le déclenchement de l'épisode maniaque pouvait se faire sur un mode progressif ou aigu mais les stades initiaux étaient présents quel que soit le mode de déclenchement.

D'autre part, certaines caractéristiques cliniques telles que le niveau d'activité psychomotrice et l'humeur maniaque évoluaient de manière graduelle au cours des différents stades progressifs. A l'inverse, les caractéristiques psychotiques ne se distribuaient pas selon un continuum.

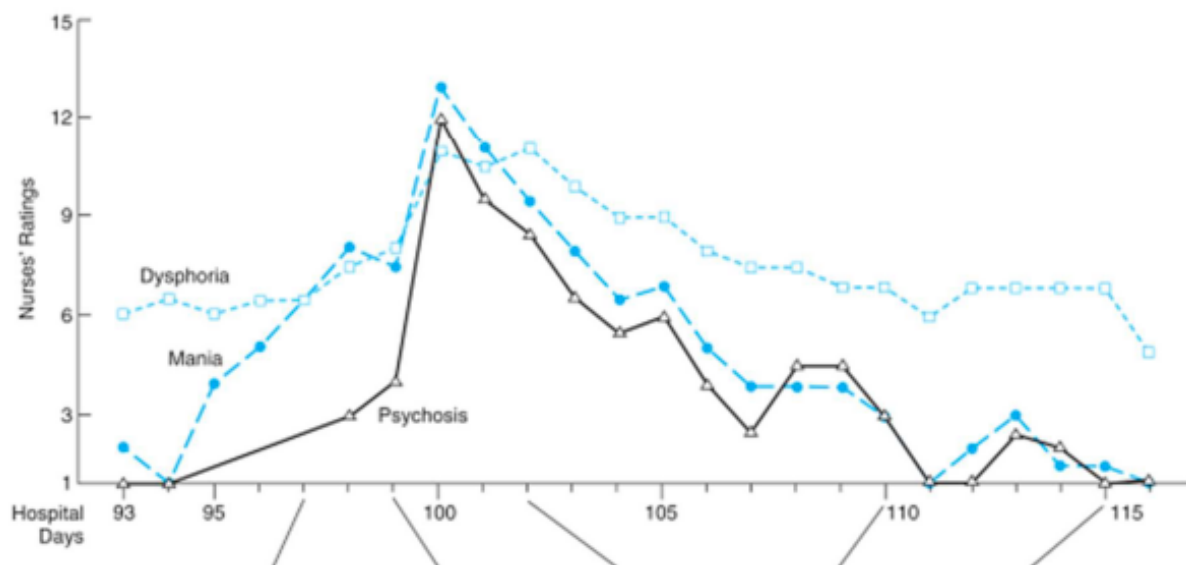
#### **Les stades de la manie d'après Carlson et Goodwin, 1973 (37)**

	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>
<b>Humeur</b>	Labilité des affects Prédominance de l'euphorie, irritabilité en cas de contrariété	Accroissement de la dysphorie et de la dépression, Hostilité ouverte et colère	Dysphorie nette, Panique, désespoir
<b>Cognition</b>	Expansivité, grandiosité confiance en soi accrue Pensée cohérente mais parfois tangentielle Préoccupations sexuelles et religieuses Accélération des idées	Fuite des idées, Désorganisation cognitive, Idées délirantes,	Relâchement et incohérence des associations, Idées délirantes bizarres, Hallucinations pour 1/3 des patients, Désorientation temporo-spatiale,



			Idées de références occasionnelles
<b>Comportement</b>	Hyperactivité psychomotrice Tachylogorrhée Tabagisme, abus de téléphone	Accélération psychomotrice continue et intense Pression langagière, Comportement agressif occasionnel	Activité psychomotrice frénétique et souvent bizarre

**Relation entre les stades d'un épisode maniaque et les observations quotidiennes du comportement (source: Carlson et Goodwin, 1973 (37))**



Stade I	Stade II	Stade III	Stade II	Stade I	Normal
Loghorrhée modérée Discours tangentiel Hyperactivité	Ramènent trop de vêtements du domicile Paranoïde Hyperreligiosité	Tachylogorrhée Délire (...) Panique Peur d'exploser	Encore paranoïde mais plus coopératif Sans repos	Plus calme Plus organisé Hyperverbosité	Approprié Réaliste Montrant de l'intérêt pour les

Joie	Logorrhée Déambulation Appels téléphoniques nombreux Grandiosité	Labile Suspicieux Préoccupations sexuelles Désorientation occasionnelle Incapacité à achever une pensée Grande colère	Hypersexualité Manipulation Encore en colère Appels téléphoniques	Séduction Encore déprimé	autres
------	---	--	--	--------------------------------	--------

### 3. Comorbidités

Les données de la littérature montrent que la très grande majorité des patients bipolaires présentent des maladies associées, psychiatriques mais aussi somatiques.

Parmi les comorbidités psychiatriques du trouble bipolaire, les plus fréquentes sont les consommations de substance et les troubles anxieux, devant les troubles des conduites alimentaires et les troubles de la personnalité.

L'appréhension de la clinique des troubles bipolaires apparaît ainsi indissociable de la recherche de telles comorbidités.

De plus, il a été soulevé que le trouble bipolaire était d'autant plus sous-diagnostiqué en cas de comorbidité, notamment addictive (26, p.271).

#### 3.1 Abus de substance et addictions

Le trouble bipolaire, et plus particulièrement le trouble bipolaire de type I, est le trouble mental pour lequel la comorbidité addictive est la plus fréquente.

Des études ont porté sur la fréquence de la comorbidité alcool-trouble bipolaire et retrouvent un chiffre de 40% pour la dépendance à l'alcool chez les sujets bipolaires (38,39), avec un plus grand risque de dépendance que d'abus (39).

Cette forte proportion de comorbidité addictive existe également en dehors des épisodes thymiques (38,39).

La comorbidité addictive concerne plus les patients bipolaires de type I que ceux de type II, plus les drogues que l'alcool, plus la dépendance que l'abus (38) et touche plus les hommes que les femmes en ce qui concerne l'alcool et le cannabis (40). L'abus de drogue apparaît plus spécifiquement associé aux troubles maniaques plutôt qu'aux dépressions (41) et concerne majoritairement les substances stimulantes (42).

Une hypothèse avancée pour expliquer l'importance de cette comorbidité est le partage de facteurs de risque communs entre addiction et trouble bipolaire.

Il est en effet retrouvé une plus grande histoire familiale de manie ou de manie schizo-affective chez les patients abuseurs de drogues comparativement aux non abuseurs (42) et davantage d'antécédents familiaux d'addiction chez les patients bipolaires avec addiction (38).

En terme d'âge de début, l'abus ou la dépendance précèdent le trouble dans 3 études sur 4 (38).

Sur le plan pronostique, les comorbidités addictives sont associées à un âge de déclenchement du trouble significativement plus précoce pour les abus de drogues (42) et dans le cas d'une comorbidité alcoolique (20 ans vs 26 ans pour le début du trouble bipolaire) (38).

Les comorbidités addictives s'accompagnent globalement d'une évolution moins favorable du trouble bipolaire avec une symptomatologie plus sévère, un risque suicidaire plus élevé (38), plus de manies dysphoriques, d'états mixtes ; et la présence d'une agressivité, d'une impulsivité et d'une recherche de nouveauté plus marquées dans le cas plus spécifique d'un alcoolisme comorbide (38).

### **3.2 Troubles anxieux**

Comme les comorbidités addictives, les comorbidités anxieuses sont plus fréquentes lors des troubles bipolaires d'installation précoce, et s'accompagnent d'une évolution moins favorable du trouble (6).

Selon les résultats de la littérature, le trouble bipolaire de type I s'accompagne d'un trouble anxieux dans 30 à 70% des cas (43). Les données apparaissent contradictoires lorsqu'il s'agit de distinguer les troubles bipolaires de type I et de type II, avec une prévalence des troubles anxieux tantôt superposable, tantôt supérieure pour le type I (44).

Une étude portant sur 211 patients, dont une majorité présentait un trouble bipolaire de type I, fait état d'une absence de différences selon le sexe au regard des comorbidités anxieuses (40).

A côté d'une comorbidité vraie, certains auteurs ont pointé la co-occurrence entre symptômes anxieux et troubles bipolaires, renouant ainsi avec les descriptions historiques de Kraepelin qui faisaient de l'anxiété l'un des symptômes centraux de la bipolarité.

Parmi les troubles anxieux caractérisés, certains apparaissent fortement associés au trouble bipolaire : le trouble panique, la phobie sociale, le trouble anxieux généralisé, le trouble obsessionnel-compulsif et l'état de stress post-traumatique.

Si l'on porte attention à la chronologie d'apparition, le trouble phobie sociale précède l'installation du trouble de l'humeur dans la grande majorité des cas (44).

Par ailleurs, une forte association est retrouvée entre la présence d'un trouble panique avant 21 ans et un trouble bipolaire (6).

La comorbidité avec un trouble panique serait par contre plus élevée en cas d'épisodes dépressifs ou mixtes récurrents qu'en cas d'accès maniaques francs (44).

Des études familiales ont permis de suspecter une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles, liée au chromosome 18 (44). Plus récemment a été proposé un modèle physiopathologique commun, impliquant un défaut de plasticité amygdalienne à l'origine d'une dysrégulation émotionnelle (45).

En ce qui concerne le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), l'expression des symptômes est volontiers épisodique, se faisant au rythme des récurrences thymiques du trouble bipolaire.

Certains auteurs ont ainsi émis l'idée que ces deux troubles seraient en fait issus de la variabilité de l'expression d'un trouble unique (44).

L'effet de cette comorbidité sur l'évolution du trouble bipolaire de même que la chronologie d'apparition sont moins claires, avec un âge de début inchangé voire augmenté en cas de TOC mais avec des taux de comorbidités élevés chez l'adolescent (44).

Par ailleurs, la présence d'un TOC comorbide augmente significativement le risque de comorbidité addictive et d'association à un trouble panique (44).

D'un point de vue plus phénoménologique, par rapport à un TOC « pur », le début d'un TOC comorbide apparaît de manière plus progressive et un taux important d'obsessions à caractère sexuel et religieux sont retrouvés, ainsi qu'un taux plus bas de rituels de vérifications (27).

Si la prévalence élevée des comorbidités anxieuses dans le trouble bipolaire peut s'expliquer par un chevauchement entre les symptomatologies anxieuses et thymiques au sein des catégories diagnostiques, l'hypothèse d'une parenté physiopathologique est avancée.

Cette hypothèse est étayée par des études génétiques et familiales avec notamment une vulnérabilité génétique commune au trouble panique et au trouble bipolaire dans certaines familles.

Une étude récente (46), citée par Cazard, isole deux sous-types de troubles bipolaires définis en fonction de profils tempéramentaux distincts et retrouve une comorbidité anxieuse (trouble panique ou phobie sociale) plus fortement associée au type « cyclothymique-sensitif » (44).

Chez les enfants et les adolescents souffrant de trouble bipolaire, la prévalence des troubles anxieux apparaît également élevée et plus importante que celle des troubles des conduites (44).

Globalement, la présence d'un trouble anxieux précoce apparaît comme un facteur prédictif de trouble bipolaire (6) et la présence de symptômes ou troubles anxieux préexistants semble indiquer le caractère prodromique probable de l'anxiété.

Les mécanismes psychobiologiques sous tendant cette forte association entre trouble bipolaire et troubles anxieux restent cependant incomplètement documentés.

Le diagnostic de trouble anxieux apparaît plus difficile à établir chez les patients schizophrènes (6) chez lesquels les travaux concernent principalement le trouble obsessionnel.

Pour la schizophrénie, la valeur pronostique d'une comorbidité anxieuse semble plus problématique puisque les formes « pseudo-névrotiques » à expression anxieuse seraient de meilleur pronostic, contrairement au trouble bipolaire.

Dans le contexte de l'évaluation diagnostique chez un sujet jeune, la recherche d'un trouble anxieux caractérisé actuel ou ancien semble ainsi pouvoir guider l'orientation diagnostique vers un trouble bipolaire, notamment en cas de symptomatologie anxieuse d'évolution épisodique ou cyclique.

### **3.3 Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité**

De nombreux auteurs reconnaissent l'existence d'une co-morbidité entre trouble bipolaire et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), en particulier avec la forme mixte (inattentive et impulsive) (26).

Les données sont hétérogènes concernant la prévalence de cette co-morbidité. La prévalence est nettement plus élevée avec l'utilisation d'une approche dimensionnelle plutôt que catégorielle (26, p.88) du fait d'un recouvrement des symptômes entre les deux troubles (agitation psychomotrice, accélération de la pensée, débit rapide du discours, distractibilité, augmentation des activités, troubles du sommeil) (36).

Mais cette co-morbidité ne semble pas uniquement due à des biais méthodologiques de type contamination d'items puisque si une limite est portée aux symptômes les plus spécifiques (de type sentiment de grandeur et élation de l'humeur), la co-morbidité trouble bipolaire /TDAH reste importante chez l'enfant et l'adolescent (41).

La prévalence de cette comorbidité semble toutefois diminuer avec l'âge (26, p.88).

En effet, un âge de début précoce du trouble bipolaire semble être le facteur déterminant pour la co-morbidité avec l'hyperactivité, avec une association moindre quand le trouble bipolaire débute durant l'adolescence, de l'ordre de 57% (41,47).

Au delà d'une comorbidité, l'hyperactivité de l'enfant a été récemment considérée comme une expression précoce ou un facteur de risque du trouble bipolaire (47).

Dans une étude publiée en 2007, Henin et son équipe ont comparé les antécédents de 83 adultes bipolaires à ceux de 308 adultes contrôle (48).

Ils retrouvent que 30% des adultes bipolaires ont des antécédents de troubles du comportement dans l'enfance, dont 22% de TDAH, avec un âge moyen d'apparition de 4 ans et 9 mois. Le trouble bipolaire débiterait également plus tôt chez ces sujets avec un antécédent de TDAH dans l'enfance, aux alentours de 16 ans.

L'intrication entre trouble bipolaire et TDAH est sous-tendue par des études d'épidémiologie génétique qui retrouvent une agrégation familiale entre les deux troubles (26, p.89). Les études familiales montrent une prévalence augmentée de TDAH chez les enfants dont les parents souffrent de trouble bipolaire (26 p.108, 36).

Cependant, les études de suivi font état de taux de conversion de TDAH vers un trouble bipolaire très variables, autour de 20% dans certaines séries cliniques (26, p.109).

Un lien génétique apparaît également présent entre TDAH et schizophrénie puisqu'une étude (49) a montré que les parents de premier degré de sujets diagnostiqués hyperactifs étaient plus à risque pour la schizophrénie. Les résultats de cette étude montrent également une augmentation du risque pour le trouble bipolaire et plaident ainsi en faveur de facteurs génétiques communs entre les troubles.

Une autre étude (50) a montré que les sujets souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie ont été davantage diagnostiqués hyperactifs dans l'enfance comparativement à la population générale. Cependant, pour les auteurs de cette étude, la symptomatologie de TDAH retrouvée durant l'enfance serait un épiphénomène des complications obstétricales.

L'hyperactivité ne représente pas le seul diagnostic différentiel ou comorbide chez l'enfant et l'adolescent, le trouble des conduites et le trouble oppositionnel caractériseraient également la période prémorbide des troubles bipolaires (comme nous le verrons plus loin dans ce travail).

## 4. Conclusion du chapitre 1

Depuis les travaux de Kraepelin, la clinique des états maniaques n'a cessé de se révéler polymorphe et pluridimensionnelle.

Les formes psychotiques de manie sont fréquentes et des travaux récents suggèrent une autonomie clinique et phénoménologique des manies mixtes et psychotiques.

En effet, certains sous-types cliniques de trouble bipolaire comme les troubles de début précoce, à l'adolescence, et les troubles avec épisode maniaque inaugural apparaissent plus proches des troubles du spectre de la schizophrénie du fait de symptômes psychotiques plus sévères et plus fréquents.

Par ailleurs, les phases maniaques apparaissent évoluer « naturellement » vers un état psychotique désorganisé.

On voit ainsi comment la distinction entre troubles bipolaires et troubles schizophréniques peut s'avérer difficile en cas de premier épisode psychotique.

Les comorbidités anxieuses, plus marquées et caractérisées dans le trouble bipolaire, semblent représenter un élément d'orientation diagnostique mais non suffisant. Cliniquement, le caractère egodystonique des symptômes et des cognitions anxieuses apparaît toutefois moins en faveur d'un diagnostic de schizophrénie.

Il nous a paru pertinent de rechercher les données existantes sur les prodromes des troubles bipolaires afin de les comparer avec les données concernant la phase prodromique caractérisée dans la schizophrénie.



## **Chapitre 2 :**

### **Premier épisode psychotique :**

### **schizophrénie ou trouble bipolaire ?**

Akiskal *et al.* (51) ont souligné la phénoménologie multidimensionnelle de la manie. Ils considèrent la composante instabilité-désinhibition comme au centre de la manie, à laquelle peuvent s'ajouter des composantes psychotiques et déficitaires d'une part et des présentations émotionnelles variées (euphorique, dépressive ou irritable/hostile) d'autre part.

Comme nous l'avons vu, la symptomatologie maniaque s'accompagne fréquemment de symptômes psychotiques (52,53).

Les données de la littérature s'accordent pour la présence d'une symptomatologie psychotique en phase aiguë chez environ 50% des patients bipolaires de type I (TBI). Le taux de symptomatologie psychotique peut aller jusqu'à 88% lors d'un premier épisode maniaque ou mixte d'un TBI (53).

Selon Demily (54), on retrouve 50% de manies psychotiques, dont 30% comportent des symptômes congruents et 16% des symptômes non congruents à l'humeur. 50% des autres manies sont dites mixtes et associées à des troubles non congruents à l'humeur pour plus de 20% d'entre elles. Des idées délirantes de persécution sont retrouvées chez 30 à 50% des sujets en phase maniaque.

Ainsi, la question du diagnostic d'un premier épisode psychotique aigu où se côtoient des éléments délirants, thymiques mais aussi de désorganisation, n'est pas aisée. Il en découle une difficulté à intervenir précocement, que ce soit dans le domaine des troubles schizophréniques ou des troubles bipolaires.

Le risque est de confondre « premier épisode psychotique » avec « premier épisode schizophrénique » (risque soulevé par plusieurs auteurs) et ainsi de passer à côté d'un premier épisode maniaque bipolaire.

De plus, l'évolution d'un premier épisode psychotique aigu reste d'autant plus incertaine qu'à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, la co-occurrence de symptômes d'allure schizophrénique et thymique est élevée et source d'erreurs diagnostiques, notamment chez des patients souffrant de troubles bipolaires (55).

Certains auteurs ont ainsi proposé de recourir au concept de psychose fonctionnelle en privilégiant une approche plus dimensionnelle que catégorielle.

Pour Patrick D. McGorry, jusqu'à 50% des patients voient leur diagnostic se modifier entre le premier et le deuxième épisode psychotique.

La classification actuelle des psychoses semble trop peu spécifique lors du premier épisode (56). L'instabilité diagnostique est maximale durant les deux ou trois premières années, puis diminue nettement avec la durée de la maladie. Il propose ainsi une approche syndromique du premier épisode où seule la catégorie « psychose » est utilisée pendant une période de 2 à 5 ans.

Certaines études permettent néanmoins de montrer qu'un diagnostic initial posé lors d'un premier épisode psychotique peut être dans certains cas « rectifié » assez rapidement, c'est-à-dire au cours des deux premières années.

## **1. Etudes**

### **1.1 Etudes prospectives**

Dans une étude prospective portant sur la stabilité diagnostique des premiers épisodes psychotiques (selon les critères du DSM-IV-TR) (*McLean-Harvard First Episode Project*) (57), le diagnostic initial le plus stable était celui de trouble bipolaire de type I (stabilité pour 96,5% des patients ; n total=500). Le diagnostic de schizophrénie était le deuxième diagnostic le plus stable (75%). D'autre part, plus d'un quart des patients avec un diagnostic initial de trouble psychotique autre voyait leur diagnostic se modifier pour un TB e type I après 2 ans (57).

La conversion diagnostique la plus fréquente était vers le trouble schizo-affectif, et la manie bipolaire était la catégorie la moins concernée par ce changement.

Les mêmes auteurs ont retrouvé par la suite une meilleure stabilité diagnostique de certains

troubles psychotiques (troubles affectifs bipolaires exclus) en utilisant les critères de l'ICD-10 pour les mêmes patients (58).

Dans leur étude publiée en 2011, les diagnostics les plus stables étaient ceux de manie avec symptômes psychotiques et d'épisode affectif mixte (99% et 94,9% respectivement) (58). Ces résultats sont similaires aux résultats antérieurs appliquant les critères diagnostiques du DSM-IV. Dans cette étude la conversion diagnostique allait le plus fréquemment vers un trouble schizo-affectif (37,5%), devant un trouble bipolaire (25,0%) et une schizophrénie (16,7%).

Globalement, la conversion diagnostique était associée à la présence de symptômes schneidériens de premier rang (publication de la pensée, audition de voix sous formes de commentaires ou de répliques, commentaires des actes diffusion ou vol de la pensée, expériences corporelles d'influence, perceptions délirantes).

Dans les classifications actuelles, troubles psychotiques et troubles bipolaires sont reliés dans la catégorie des troubles schizo-affectifs de type bipolaire. Les critères du trouble schizo-affectif de type bipolaire sont la présence d'un épisode maniaque (ou mixte) et de symptômes caractéristiques de la schizophrénie, et la survenue isolée de symptômes psychotiques pendant 2 semaines au moins. Pour certains auteurs, cette catégorie représente un double diagnostic de schizophrénie et de trouble bipolaire.

L'instabilité du diagnostic de trouble schizo-affectif a été montrée par l'étude de Chen (59), citée par Metzger (4), qui retrouve que moins de 20% des patients ont gardé ce diagnostic après une période de suivi de 7 ans.

Plusieurs études ont néanmoins montré que la plus grande stabilité diagnostique revenait à la schizophrénie.

En 2005, Whitty et son équipe ont conduit une étude prospective sur 4 ans auprès 147 patients présentant un premier épisode psychotique. Ils ont retrouvé que un quart des patients voyait leur diagnostic se modifier. Leur étude conclut que la schizophrénie et le TB sont les diagnostics les plus stables (valeurs prédictives positives respectives: 97% et 80%), ce qui présuppose pour eux qu'il s'agit d'entités cliniques bien distinctes (60).

Dans leur étude publiée en 2013 (61), Pope et son équipe constatent que le diagnostic de schizophrénie est le plus stable (92,1%, n=214) un an après un premier épisode psychotique.

## **1.2 Etudes rétrospectives**

La schizophrénie a également la meilleure consistance diagnostique prospective et rétrospective selon Kim et son équipe (62).

Dans l'étude rétrospective qu'ils ont menée chez 150 patients admis pour un premier épisode psychotique ou pour un épisode psychotique récurrent, ils notent une révision du diagnostic chez 20,7% des patients.

Le changement diagnostique le plus fréquent allait cette fois vers le trouble bipolaire.

Les facteurs prédictifs d'un changement diagnostique de psychose non-affective vers un trouble bipolaire étaient le genre féminin, une durée de psychose non traitée courte, un haut niveau de fonctionnement prémorbide, et plusieurs symptômes incluant une labilité, une élation de l'humeur, une hyperactivité et des idées délirantes à thématiques de religiosité ou de grandeur.

## **2. Faible spécificité des symptômes psychotiques lors d'un premier épisode**

Concernant le premier épisode maniaque, des publications rapportent une prévalence de symptômes psychotiques entre 63% et 88% des cas (63).

Un échantillon très large de symptômes psychotiques se retrouve également au cours d'un premier épisode maniaque. Cette donnée est illustrée par les travaux de Conus et son équipe portant sur 87 patients présentant un premier épisode maniaque dans le cadre de ce qui s'est avéré être un trouble bipolaire dans les 18 mois qui ont suivi (35).

Dans cette étude publiée en 2006, les auteurs retrouvent un délire de grandeur chez 88% des patients, des symptômes psychotiques non congruents à l'humeur chez 74% d'entre

eux, un délire de persécution chez 70% et des symptômes schneidériens pour presque 60% d'entre eux.

Antérieurement, plus de 25 études avaient déjà montré que tous les types de symptômes psychotiques pouvaient se retrouver dans le cadre d'un trouble bipolaire (27).

Les symptômes schneidériens de premier rang ont longtemps été considérés comme pathognomoniques de la schizophrénie. Or ils se retrouvent avec une prévalence élevée dans les troubles bipolaires mais également chez des sujets présentant un trouble de la personnalité ou une affection neurologique (54).

Au cours d'un épisode maniaque, des symptômes schneidériens de premier rang sont rapportés par plusieurs auteurs (63,64), et se retrouvent majoritairement au cours des manies avec caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur. Une étude a d'ailleurs montré que les symptômes psychotiques non congruents à l'humeur ont le pouvoir le plus discriminant dans l'erreur de diagnostic entre schizophrénie et trouble bipolaire (65).

La validité des symptômes schneidériens de premier rang serait surévaluée dans les classifications DSM-IV et ICD-10. Ainsi, pour P. Conus, la nature des symptômes psychotiques est un mauvais guide pour le diagnostic au niveau individuel (23).

Lors d'un premier épisode maniaque psychotique, la majorité des patients présentent conjointement des symptômes psychotiques congruents et non congruents à l'humeur (63). P. Conus et son équipe ont étudié la prévalence des différents types de symptômes psychotiques au cours d'un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques (63). Un autre objectif de leur étude était d'observer l'évolution à 12 mois en cas de symptômes incongruents et de symptômes schneidériens de premier rang. La définition des symptômes psychotiques incongruents à l'humeur était celle du DSM-III-R : idées délirantes ou hallucinations dont le contenu ne comprend pas de thèmes maniaques typiques tels qu'une inflation de ses propres valeurs/ pouvoirs/ connaissances (...) mais aussi des idées de persécution non liées à des idées ou thèmes de grandeur, et des pensées intrusives ou l'idée délirante d'être contrôlé.

Sur un échantillon de 108 patients présentant un premier épisode maniaque psychotique, les auteurs ont retrouvé une fréquence élevée de symptômes psychotiques non congruents à l'humeur, de délire de persécution et de symptômes schneidériens, pas uniquement chez

les sujets avec un diagnostic de trouble schizo-affectif mais aussi chez ceux avec un diagnostic de trouble bipolaire (au total, 78,7% de symptômes incongruents et 63% de symptômes schneidériens de premier rang) (**cf tableau suivant**). Les idées délirantes de grandeur étaient majoritaires (environ 90% des cas) mais 78,7% des patients présentaient des symptômes incongruents et 72,2% présentaient à la fois des symptômes incongruents et congruents. Dans le groupe diagnostiqué bipolaire après rémission, 73,6% (n=87) des patients présentaient des symptômes psychotiques non congruents à l'humeur et 58,6% des symptômes schneidériens de premier rang.

Les patients avec symptômes incongruents présentaient plus de symptômes à l'admission et des symptômes psychotiques de durée plus longue, mais pas de fonctionnement plus pauvre après 12 mois.

Malgré plusieurs limites identifiées par les auteurs, cette étude conclut que la présence de symptômes schneidériens de premier rang lors d'un premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques identifie un sous-groupe de patients avec une présentation clinique plus sévère et un pronostic plus péjoratif à court terme mais pas après 12 mois.

Ces patients avaient un âge plus jeune à l'admission et au moment de la survenue des symptômes psychotiques et étaient moins souvent mariés. Ils avaient plus de symptômes négatifs à l'admission et une plus grande sévérité de ces signes à 12 mois mais sans incidence sur la symptomatologie positive.

**Tableau : fréquence des symptômes psychotiques expérimentés par un échantillon total de patients maniaques (n=108) et respectivement pour les sous-groupes bipolaires et schizo-affectifs (d'après Conus et al. 2004) (63)**

<b>Symptômes psychotiques</b>	<b>Echantillon total (n=108) %</b>	<b>Bipolaires (n=87) %</b>	<b>Schizo-affectifs (n=21) %</b>
<b>Idées délirantes de grandeur</b>	90,6	88,4	100
<b>Symptômes incongruents à l'humeur (1 ou plus)</b>	78,7	73,6	100
<b>Idées délirantes de persécution</b>	72,5	69,1	85,7
<b>Symptômes schneidériens (1 ou</b>	63	58,6	81

plus)			
<b>Sensation de passivité</b>	59	52,4	85,7
<b>Toute hallucination auditive</b>	56,4	55	61,9
<b>Hallucinations non auditives</b>	41,9	39,3	52,4
<b>Idées délirantes religieuses</b>	41,5	38,8	52,4
<b>Idées délirantes somatiques</b>	19	15,9	33,3
<b>Idées délirantes de catastrophe</b>	13,6	13,1	15,8
<b>Echo de la pensée</b>	12,9	14,8	5
<b>Idées délirantes de culpabilité</b>	9,7	7,1	22,2

Ainsi, un premier épisode maniaque peut prendre l'allure d'un premier épisode psychotique, d'autant plus lorsque la symptomatologie psychotique prédomine sur les signes thymiques.

Plusieurs études ont d'ailleurs tenté d'identifier des variables permettant de différencier un trouble bipolaire de l'humeur d'une schizophrénie lors d'un premier épisode psychotique.

Dans ce cadre, plusieurs « prédicteurs » diagnostiques ont été suggérés.

Une symptomatologie dépressive lors d'un premier épisode psychotique est responsable de plus d'erreurs diagnostiques (66) en défaveur du trouble bipolaire, avec de mauvaises capacités discriminantes de la dimension dépressive pour le trouble bipolaire versus les autres psychoses. La dimension hyperactivité lors d'un premier épisode est un prédicteur diagnostique fort d'un trouble bipolaire (66).

La présence de symptômes positifs lors du premier épisode psychotique ne permet pas de discriminer en faveur d'un trouble bipolaire ou d'une schizophrénie.

Par contre, les patients souffrant de schizophrénie présentent, lors du premier épisode, plus de symptômes négatifs primaires et de troubles formels du cours de la pensée (67).

La présence de ces deux types de symptômes semble assez spécifique d'une évolution vers un trouble schizophrénique (26, p.97).

Concernant les troubles de la pensée, Goodwin et Jamison (27), constatent qu'ils ne permettent pas de différencier la manie de la schizophrénie mais que des différences qualitatives existent. Les patients maniaques présenteraient davantage un langage complexe, une pensée combinatoire et une pensée tangentielle, « surinclusive »

(*overinclusive thinking*) ; et des troubles portant sur la structuration de la pensée alors que les troubles des patients schizophrènes porteraient plus sur le contenu de la pensée.

Par ailleurs, sur un plan d'épidémiologie génétique, des études d'agrégation familiale suggèrent un partage de facteurs de vulnérabilité entre schizophrénie et troubles de l'humeur (26, p.27). Mais un certain degré d'homotypie est retrouvé dans les antécédents familiaux, puisque la présence d'antécédents familiaux de troubles affectifs oriente plutôt vers un trouble bipolaire alors que des antécédents familiaux de psychoses non affectives sont en faveur d'une schizophrénie (26, p.97).

Ainsi, l'analyse des symptômes et des antécédents familiaux n'apparaît pas suffisante pour orienter le diagnostic face à un premier épisode psychotique.

Devant l'instabilité diagnostique se pose la question des facteurs pouvant déterminer, chez un même individu, la survenue d'un trouble bipolaire et non d'une schizophrénie.

Pour répondre à cette question, plusieurs auteurs se sont intéressés aux signes présents durant l'enfance et l'adolescence, avant l'apparition du trouble.

Cet intérêt a d'abord porté sur la schizophrénie, puis sur le trouble bipolaire dans un second temps.

### **3. Phases prémorbides et prodromiques**

L'étude des phases évolutives précoces de la schizophrénie a conduit à la description d'une phase prémorbide et d'une phase prodromique qui précèdent la phase psychotique déterminée par la survenue des premiers signes psychotiques (68).

La phase prémorbide va de la naissance jusqu'à l'apparition des premiers signes de la maladie.

La phase prodromique qui s'en suit correspond à la période de transition entre l'état de vulnérabilité et l'émergence d'un état psychotique caractérisé.

La phase prodromique, ou prodromale, est décrite comme une étape subsyndromique précédant l'entrée dans la maladie. Cette phase est conçue comme une étape préclinique.



L'enjeu du repérage de cette phase préclinique est celui d'un repérage précoce en vue d'une intervention précoce.

Dans la schizophrénie, de nombreuses études ont démontré l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoces de la schizophrénie débutante avec comme objectif la réduction de la durée de psychose non traitée ou « *Duration of Untreated Psychosis* » (DUP) (68,69).

Comme dans le domaine de la schizophrénie, il apparaît utile de distinguer le délai diagnostique et la durée de maladie non traitée ou DUI pour *duration of untreated illness* dans le domaine du trouble bipolaire (70).

Une DUI longue est associée à une plus grande morbidité et à une moins bonne réponse aux traitements thymorégulateurs (71).

Un autre argument en faveur d'une détection précoce du trouble bipolaire est la présence d'un risque suicidaire tôt dans l'évolution du trouble (71).

Les modèles actuels appliquent des méthodes similaires à celles utilisées dans la schizophrénie afin de caractériser une phase préclinique et des stratégies d'intervention précoce dans le trouble bipolaire (43), et plus précisément dans le trouble bipolaire de type I.

Cependant, plusieurs obstacles s'opposent à la reproduction des stratégies employées dans la schizophrénie.

Premièrement, il n'existe pas de consensus pour définir si le début du trouble correspond au premier épisode dépressif, au premier épisode maniaque ou aux premières fluctuations d'humeur. Le trouble bipolaire se caractérisant par deux pôles comportant des symptômes d'expression opposée, les prodromes pourraient être différents selon le mode d'entrée dans la maladie, maniaque ou dépressif.

Deuxièmement, des signes thymiques sous le seuil peuvent se confondre plus facilement avec les fluctuations thymiques rencontrées dans la population générale.

Dans le même ordre d'idée, des symptômes maniaques ou dépressifs à minima apparaissent moins discriminants que des symptômes de bizarrerie, d'étrangeté du comportement et des symptômes positifs retrouvés dans la phase prodromique de la schizophrénie.

Enfin, le mode évolutif du trouble se caractérisant par des épisodes thymiques entrecoupés de périodes intercritiques, une phase prodromique pourrait être d'abord suivi d'un rétablissement complet avant une entrée dans la maladie (43).

Dans le domaine des troubles bipolaires, les travaux se sont ainsi orientés vers les signes prodromiques annonciateurs du premier épisode maniaque.

Que ce soit dans le domaine de la schizophrénie ou du trouble bipolaire, des signes prémorbides ont été relevés durant l'enfance, avant que ne se manifestent les premiers symptômes.

### **3.1 Phases prémorbides de la schizophrénie et du trouble bipolaire**

#### **3.1.1 Phase prémorbide de la schizophrénie**

La phase prémorbide de la schizophrénie se caractérise par différentes anomalies du développement.

Des études rétrospectives ont permis de retrouver durant cette phase prémorbide :

Des anomalies du développement moteur :

- des anomalies posturales, des troubles de la coordination motrice et une maladresse (72,73)
- un retard transitoire du quotient de développement au cours des deux premières années (marche et langage) (72)

Des difficultés cognitives :

- des troubles de l'attention et de la concentration (72)
- des troubles du langage (73)
- de faibles performances scolaires (54,73)

Des difficultés sociales :

- une passivité (72,73)
- un isolement (73)
- une sensibilité à la critique (54,72)

- de plus grandes difficultés à lier des liens affectifs riches avec les pairs (54)
- une introversion ou une anxiété sociale (73)
- une tendance aux jeux solitaires, un refuge dans la rêverie (72)
- une dépression, des comportements d'hyper-dépendance et une expression émotionnelle atypique avant huit ans (72).

Une importante littérature a montré une relation entre un quotient intellectuel prémorbide bas et le développement d'une schizophrénie (74).

Cette donnée reste valable lorsque les sujets « pré-schizophrènes » et « pré-bipolaires » sont directement comparés (74).

### **3.1.2 Phase prémorbide du trouble bipolaire**

Selon la définition de Kraepelin, les patients maniaco-dépressifs sont exempts de symptômes et d'altérations prémorbides avant le déclenchement de la maladie.

Depuis Kraepelin, plusieurs travaux ont recensé la présence de troubles adaptatifs dans l'enfance des sujets bipolaires.

En excluant les formes de trouble bipolaire à début précoce, ces travaux retrouvent ainsi :

Au niveau du développement :

- une absence d'anomalies motrices avec des performances motrices supérieures aux sujets contrôles dans l'étude de Cannon et son équipe (75)
- des anomalies du développement émotionnel (chez les futurs maniaques) (75)

Au niveau cognitif :

- une absence d'altération des performances scolaires (avec prise en compte du quotient intellectuel prémorbide) (76)

Des difficultés sociales :

- un isolement (75)
- une mauvaise adaptation sociale à l'adolescence (76).

Les données concernant le quotient intellectuel (QI) prémorbide dans le trouble bipolaire sont contradictoires avec cependant peu d'arguments en faveur d'un QI prémorbide bas comme prédicteur d'un trouble bipolaire et l'existence de certains travaux indiquant qu'un QI élevé pourrait prédire un trouble bipolaire (74).

Comme pour la schizophrénie, les signes prémorbides sont caractérisés dans un premier temps de manière rétrospective.

Quelques années après les premiers travaux sur le sujet, Cannon et son équipe (75) ont mené une étude sur une cohorte de 1037 sujets entre l'âge de 3 ans et de 26 ans.

Ils ont ainsi comparé les caractéristiques développementales de sujets qui développent par la suite un trouble schizophréniforme avec celles de sujets qui développent une manie, ou des troubles anxieux ou dépressifs non psychotiques. Leur étude comprend également un groupe contrôle sain.

Contrairement aux sujets qui développent un trouble schizophréniforme, le groupe des sujets qui développent une manie n'ont pas plus de signes neurologiques que le groupe contrôle.

Cette étude (75) retrouve des déficits significatifs des fonctions neuromotrices, du langage réceptif et du développement cognitif uniquement chez les enfants qui développent par la suite un trouble schizophréniforme.

Par contre, il n'est pas retrouvé d'association significative entre isolement dans l'enfance et trouble schizophréniforme. Ce résultat va à l'encontre des données disponibles sur la phase prémorbide de la schizophrénie.

En ce qui concerne l'isolement, ce sont les enfants du groupe « manie » et du groupe « troubles anxieux ou dépressifs » qui étaient davantage repérés comme socialement isolés par les parents et les enseignants.

Dans un travail rétrospectif précédent, ces mêmes auteurs (76) évoquaient déjà un défaut d'ajustement social prémorbide cette fois dans une population de patients bipolaires avec caractéristiques psychotiques. Mais cette mauvaise adaptation sociale était significativement inférieure à celle d'une population de patients schizophrènes.

En conclusion, un fonctionnement social altéré dans l'enfance n'apparaît pas spécifique de la schizophrénie car il se retrouve également dans le trouble bipolaire.

En revanche, la définition du dysfonctionnement social n'est pas précisée. Or il nous paraîtrait intéressant de savoir si ce dysfonctionnement relève d'un retrait par manque d'intérêt (dimension négative), ou d'un retrait relevant d'une anxiété sociale (dimension anxieuse / phobique).

Par ailleurs, des troubles développementaux précoces interférant avec l'acquisition des fonctions psychomotrices, cognitives et langagières apparaissent spécifiquement favorables au développement ultérieur d'une schizophrénie et ne seraient pas annonciateurs d'un trouble bipolaire (54).

Des anomalies motrices et du langage sont tout de même retrouvées dans des cas de trouble bipolaire débutant dans l'enfance (75).

Ainsi, le degré d'atteinte du développement et du fonctionnement social et scolaire est majoritairement plus sévère chez les patients schizophrènes, mais un dysfonctionnement marqué peut toucher certains patients bipolaires.

On peut conclure à une différence quantitative mais une absence de spécificité de l'atteinte du fonctionnement prémorbide.

Une atteinte plus sévère concerne les troubles bipolaires de développement plus précoce et ces éléments semblent en faveur de l'existence d'un continuum troubles schizophréniques-troubles bipolaires.

Da Fonseca et son équipe (34) ont étudié la phase prémorbide des troubles bipolaires à partir d'études rétrospectives d'adultes ou d'adolescents présentant un trouble bipolaire mais aussi à partir d'études prospectives concernant les enfants à risque c'est-à-dire les enfants d'adultes présentant un trouble bipolaire.

Les études rétrospectives retrouvent une surreprésentation de troubles du comportement (trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, trouble oppositionnel avec provocation, trouble des conduites) et de troubles anxieux (dont anxiété de séparation et trouble anxiété généralisé) durant l'enfance et l'adolescence des sujets bipolaires.

Pour ces auteurs, les troubles anxieux et les troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent apparaissent comme des antécédents développementaux précurseurs du trouble bipolaire, et plus particulièrement pour une forme à début précoce avec une évolution plus sévère. Ils considèrent que de tels antécédents sont davantage des précurseurs que des prodromes dans la mesure où la plupart des enfants ou adolescents

présentant des troubles anxieux ou du comportement ne développeront pas de trouble bipolaire. De plus, ils soulignent qu'une grande partie des adultes bipolaires n'a pas de fonctionnement prémorbide particulier.

### **3.2 Prodromes de la schizophrénie**

Deux types d'approches ont tenté de décrire les manifestations prodromiques de la schizophrénie dans des populations sélectionnées.

Des études rétrospectives ont retrouvé une constellation de symptômes subjectifs et objectifs qui précédaient de plusieurs mois ou années l'émergence d'un état psychotique caractérisé.

D'autre part, des études prospectives ont identifié des éléments cliniques précurseurs chez des individus considérés à haut risque génétique pour la schizophrénie, et qui ont développé une schizophrénie.

L'existence d'une phase prodromique a été mise en évidence chez 75% des patients schizophrènes (77). La durée de cette phase prodromique est souvent prolongée, comprise entre 2 et 5 ans (78). Les premiers signes surviennent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, entre 15 et 25 ans (79).

La phase prodromique débute 3 à 5 ans avant la première hospitalisation avec des symptômes dépressifs (humeur dépressive, tentative de suicide, baisse de la confiance en soi, sentiment de culpabilité) et des symptômes négatifs (altération des affects, diminution de la motivation, perte d'énergie). Puis dans les 2 à 4 ans avant la première admission sont essentiellement observés des symptômes négatifs. Enfin, les symptômes positifs (délire, hallucinations, pensée désorganisée) apparaissent en moyenne un an avant le début de la prise en charge.

De nombreux symptômes ont été décrits durant la phase prodromique de la schizophrénie. Ces symptômes ont été rapportés par Alison R.Yung et Patrick D.McGorry (69,80) et sont présentés dans le tableau suivant :

<b>Symptômes « névrotiques »</b>	Anxiété Inquiétude Instabilité Colère Irritabilité
<b>Symptômes d'ordre thymique</b>	Dépression Anhédonie Sentiments de culpabilité Idées suicidaires Oscillations de l'humeur
<b>Modifications de la volonté</b>	Apathie Perte de l'élan vital Ennui Perte d'intérêt Fatigue Perte d'énergie
<b>Modifications cognitives</b>	Troubles de l'attention et de la concentration Préoccupations Rêveries diurnes Blocage de la pensée Difficultés d'abstraction
<b>Symptômes physiques</b>	Plaintes somatiques Perte de poids Perte d'appétit Troubles du sommeil
<b>Modifications du comportement</b>	Détérioration du fonctionnement social Retrait social Comportement impulsif Comportement bizarre Agressivité
<b>Autres symptômes</b>	Manifestations obsessionnelles et compulsives Phénomènes dissociatifs

	Sensitivité exacerbée Modification de la conscience de soi, des autres ou du monde Modifications de la psychomotricité Troubles du langage Trouble de la perception Méfiance Modification des affects
--	---

Dans les études portant sur les premiers épisodes psychotiques, certains signes ont été plus couramment décrits et sont présentés dans le tableau suivant (79) :

<b>Symptômes les plus couramment décrits (par ordre de fréquence)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Concentration et attention réduites</li> <li>2. Pulsions et motivation réduites, anergie</li> <li>3. Humeur dépressive</li> <li>4. Troubles du sommeil</li> <li>5. Anxiété</li> <li>6. Retrait social/repli sur soi</li> <li>7. Méfiance</li> <li>8. Détérioration du fonctionnement social</li> <li>9. Irritabilité</li> </ol>



### 3.3 Prodromes du trouble bipolaire et limites

#### 3.3.1 Prodromes

Pour cette partie, une revue de la littérature est réalisée en utilisant le moteur de recherche « PubMed » : travaux parus au cours des dix dernières années incluant les mots clés suivants : *mania*, *bipolar disorder*, *prodrome*, *early intervention*. Une sélection des articles a été réalisée après lecture des résumés. D'autres articles non référencés dans ce moteur de recherche mais cités par les différents auteurs ont été pris en compte du fait de leur pertinence.

La phase prodromique est un concept rétrospectif.

Elle correspond à la période de troubles marquant une modification par rapport au comportement et au fonctionnement antérieur du sujet, et précède le développement de caractéristiques florides d'un trouble, comme la symptomatologie psychotique positive dans le cadre des psychoses.

L'étude des troubles précédant un premier épisode maniaque fait état de plusieurs symptômes non spécifiques concernant les sphères affectives, cognitives et comportementales.

Les études portant sur la phase prodromique du trouble bipolaire, que nous allons détailler, se sont intéressées aux signes prodromiques annonciateurs du premier épisode maniaque, par analogie avec le premier épisode psychotique.

Ce sont des études rétrospectives qui ont tenté dans un premier temps de caractériser une phase prodromique dans les troubles bipolaires.

Ces études ont conduit à la distinction de deux phases : une phase prodromique proximale et une phase prodromique distale.

La phase prodromique proximale concerne la période des manifestations symptomatiques survenant dans les 12 mois précédant un premier épisode maniaque, alors que la phase prodromique distale correspond aux signes et symptômes survenant plus précocement.

La phase prodromique proximale est appréhendée au moyen d'études rétrospectives.

L'étude menée par *Lish* et son équipe en 1994 (81) est l'une des premières études rétrospectives concernant la phase prodromique distale des troubles bipolaires.

Cette étude était basée sur un questionnaire portant sur les signes précédant l'entrée dans la maladie de 500 personnes faisant partie d'une association de patients souffrant de troubles bipolaires (*National Depressive and Manic-depressive Association*).

Une minorité des patients, autour de 30% pour les signes plus fréquents, rapportaient des troubles thymiques, comportementaux, et des symptômes psychotiques à type d'idées de persécution.

Les symptômes initiaux les plus fréquemment retrouvés étaient des symptômes de dérégulation affective. Une humeur dépressive comme signe initial était ainsi rapportée par 33% des patients, alors que des signes maniaques ou une hyperactivité étaient les premiers signes pour 32% des patients.

Un autre signe fréquemment repéré par les patients était la réduction du temps de sommeil qui concernait 24% des patients interrogés.

Une enquête ultérieure auprès de cette cohorte (82) indique que 70% des sujets ont expérimenté des symptômes maniaques avant que le diagnostic ne soit posé. Ces symptômes étaient les suivants : des troubles du sommeil, une élévation ou une élation de l'humeur, une accélération de la pensée et du discours, une activité mentale ou physique augmentée et des troubles du jugement.

Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites. En premier lieu, on peut souligner des biais de mémorisation inhérents à toute étude rétrospective et à mettre en relation avec les troubles cognitifs exerçant un rôle sur l'insight des patients, même en phase euthymique (83).

Une autre limite concerne l'âge des patients inclus. La majorité des patients étaient âgés de 35 ans ou plus alors que l'âge de début du trouble bipolaire est de 20 ans en moyenne (11).

Egeland et son équipe ont étudié les prodromes initiaux chez 58 patients bipolaires de type I cette fois au moyen de l'examen du dossier médical et de l'interrogatoire des proches lors d'une première admission (84). La population étudiée est celle de la communauté Amish qui est considérée comme un isolat génétique.

Les informations ont également été recueillies auprès du patient lors d'un entretien non structuré et ne ciblant aucun symptôme spécifique. Cette démarche opère ainsi une caractérisation plus objective des changements associés au déclenchement du trouble.

En accord avec les résultats des travaux menés par *Lish* et *Hirschfeld*, les symptômes prodromiques les plus fréquemment retrouvés étaient des changements épisodiques d'humeur (humeur dépressive pour 53%, mauvais contrôle de la colère pour 38%, humeur irritable pour 33%), et d'énergie (énergie augmentée pour 47% et diminuée pour 38%).

Une réduction du temps de sommeil était également fréquente puisqu'elle concernait 26% des patients.

Parmi les symptômes et les comportements les plus fréquemment rapportés, certains ont été décrits comme survenant de manière épisodique.

Une évolution épisodique caractérisait ainsi 79% des cas d'humeur irritable, 77% des cas d'humeur dépressive et 78% des cas d'augmentation d'énergie.

Par ailleurs, des différences significatives selon le sexe ont été retrouvées pour certains signes, dont la plupart étaient décrits comme épisodiques.

Des idées de grandeur et des comportements excessifs ont été davantage décrits chez les hommes alors que des traits obsessifs-compulsifs ont été davantage retrouvés chez les femmes.

Les auteurs rapportent une période de 9 à 12 ans entre l'apparition des premiers symptômes et le déclenchement d'un TB de type I avec une absence de différence selon le sexe.

Les auteurs notent comme limites à cette étude la taille réduite de l'échantillon et l'absence de groupe contrôle. Néanmoins, cette étude a pour avantage une certaine qualité de l'anamnèse dans cette communauté culturelle caractérisée par des liens sociaux étroits et qui par ailleurs est moins concernée par une problématique d'abus de substance, reconnue comme compliquant l'établissement d'un diagnostic précoce.

Des travaux menés ultérieurement par Egeland et son équipe, cités par Berk (85), montrent que les sujets à risque pour le trouble bipolaire expérimentent plus de symptômes affectifs sur un mode épisodique que chronique. Environ 3 ans après les premiers symptômes prodromiques, les sujets présentent des symptômes de la lignée maniaque tels qu'une augmentation de l'énergie, une réduction du sommeil, des troubles de la concentration et parlent fort et de manière excessive.

Pour Conus *et al.* (35) les présentations possibles du prodrome bipolaire incluent le déclenchement de symptômes subsyndromiques de chaque phase (dysthymie, cyclothymie) ou des fluctuations de l'humeur accompagnées de symptômes comorbides. Ces symptômes comorbides peuvent être une anxiété, un abus de substance, des troubles des conduites, des idées ou des gestes suicidaires, des symptômes psychotiques sous le seuil ou un épisode dépressif majeur avec des éléments prédictifs de bipolarité. Il peut s'agir aussi d'une combinaison de ces symptômes avec des changements de phases rapides.

Comme dans la phase prodromique de la schizophrénie, de potentiels symptômes précoces de trouble bipolaire appartenant aux registres de la dépression (symptomatologie inaugurale la plus fréquente dans le trouble bipolaire) et de l'anxiété sont très répandus et peu spécifiques.

Pour ces auteurs, ces symptômes ont plus tendance à évoluer sur un mode intermittent que continu dans le trouble bipolaire, ce qui n'est pas décrit dans la phase prodromique de la schizophrénie.

Par rapport aux travaux précédents, des symptômes psychotiques sous le seuil sont mis en évidence en tant que prodromes du trouble bipolaire, en plus des symptômes affectifs subsyndromiques.

Faedda et son équipe, cités par Berk (85,86) ont avancé que certains signes ou caractéristiques sont typiques du prodrome bipolaire.

Il s'agit d'une histoire familiale de bipolarité et de suicide, de troubles hautement récurrents, d'un âge précoce de début, de caractéristiques atypiques au sens de Leibovitz (symptômes neurovégétatifs inversés : hypersomnie, hyperphagie, sensibilité au rejet, sensation de lourdeur « de plomb » dans les membres), d'épisodes de début et fin brutaux et de courte durée, d'épisodes dans le postpartum, d'un syndrome prémenstruel sévère, de caractéristiques psychotiques mélancoliques, d'une saisonnalité, d'un tableau d'anergie/aboutie et d'une irritabilité prédominante.

De plus des indicateurs potentiels d'une bipolarité latente pourraient être une mauvaise réponse aux antidépresseurs : virage maniaque induit mais aussi défaut de réponse ou perte d'efficacité (effet de tolérance) (85).

Les prodromes bipolaires ont également été étudiés à partir d'enfants et d'adolescents considérés comme souffrant d'un trouble bipolaire.

Une étude menée par Correll et son équipe (87) a permis de confirmer l'existence d'une phase prodromale chez 52 enfants et adolescents avec un diagnostic récent de trouble bipolaire. En retenant uniquement les symptômes d'intensité au moins modérée par le biais d'un entretien semi-structuré (BPSS *the Bipolar Prodromal Symptom Scale*), cette étude montre qu'une majorité de patients traverse une phase symptomatique préclinique avant la survenue du premier épisode maniaque.

La symptomatologie comprend des signes non spécifiques tels qu'une diminution du travail scolaire ou professionnel (65%), une labilité émotionnelle (58%), des crises clastiques (48%), un isolement social (44%), des signes dépressifs subsyndromiques tels qu'une tristesse de l'humeur (54%), une anhédonie (40%) et un sentiment de dévalorisation (33%), et des symptômes maniaques atténués tels qu'une irritabilité (61%), une hyperactivité (50%) et une agitation psychomotrice (48%).

Le prodrome maniaque est décrit comme débutant lentement et de manière progressive la plupart du temps, avec une détérioration brutale.

Les auteurs décrivent également l'émergence de symptômes psychotiques atténués au cours de l'évolution de cette phase prodromique. La plupart du temps, ces symptômes psychotiques atténués sont d'apparition tardive puisqu'ils surviennent dans le mois précédant un épisode maniaque psychotique caractérisé.

Fergus et son équipe (88) ont conclu à la présence de 4 composantes symptomatiques chez les enfants bipolaires. Ils ont adressé un questionnaire à 37 items à des parents d'enfants bipolaires (n=78), d'enfants non bipolaires (n=38) et de sujets contrôle (n=82).

Ces domaines symptomatiques sont rapportés dans le tableau suivant, adapté des travaux de Fergus (88) :

<b>Domaine</b>	<b>Symptôme</b>
<b>Symptomatologie dépressive</b>	Fatigue sévère Périodes de tristesse Augmentation du sommeil Faible estime de soi Pensées suicidaires Modifications de l'appétit Pleurs faciles Culpabilité excessive
<b>Irritabilité/mauvais contrôle</b>	Crises de colère Faible tolérance à la frustration Impulsivité Agressivité augmentée Attention diminuée Hyperactivité Irritabilité
<b>Symptômes maniaques</b>	Pensée accélérée Humeur expansive Logorrhée Grandiosité ou idées délirantes Comportement bizarre Brèves élévations de l'humeur
<b>Psychose/suicidalité</b>	Hallucinations acoustico-verbales Pensées paranoïdes Gestes suicidaires Pensées obsédantes

Sur le plan chronologique, les premiers symptômes étaient ceux du domaine irritabilité/mauvais contrôle, puis suivaient respectivement les symptômes maniaques (plus présents vers l'âge de 5-7ans) et dépressifs (6-8ans) et enfin psychotiques et suicidaires (autour de 9ans).

Jusqu'aux travaux de Fergus et son équipe, la littérature concernant les prodromes du premier épisode maniaque ou plus généralement du trouble bipolaire n'avait pas identifié pas les tentatives de suicide comme des signes prodromiques.

Une étude récente de Olvet et son équipe, citée par Howes (71,89) rapporte pourtant qu'un patient sur 10 fait une tentative de suicide dans l'année précédant le déclenchement d'un trouble bipolaire.

Pour les auteurs, le risque était plus de deux fois plus grand que lors d'une rechute dans le cadre d'un trouble bipolaire établi.

Ces données semblent indiquer que le comportement suicidaire survient pendant la phase prodromique.

L'équipe de Conus a publié en 2008 (90) une revue de la littérature reprenant les premiers articles consacrés aux symptômes retrouvés durant cette phase.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés dans les mois qui précédaient le premier épisode maniaque sont :

- Des symptômes thymiques : élévation de l'humeur ou instabilité de l'humeur
- Des troubles du sommeil : perturbation du sommeil et diminution du sommeil
- Et des symptômes généraux : irritabilité, colère, augmentation de l'énergie, anxiété, diminution du fonctionnement, augmentation de l'activité.

Cependant, ces symptômes apparaissent peu spécifiques et les études portaient sur de faibles nombres de patients.

Pour les auteurs, les symptômes rapportés de la manière la plus constante avant un épisode maniaque sont les fluctuations d'humeur épisodiques, les troubles du sommeil et l'irritabilité.

Une revue systématique datant de 2010 (91) a porté exclusivement sur la phase prodromique initiale de sujets diagnostiqués comme bipolaires, à partir de la sélection de 8 études.

L'objectif des auteurs était de faire état des connaissances en cours sur les symptômes, les signes et les aspects temporels du prodrome initial du trouble bipolaire.

Les auteurs définissent la phase prodromique initiale comme la période entre les premiers signes ou symptômes décelables, et déviant d'un état relativement stable du sujet, et le déclenchement d'un trouble constitué et permettant un diagnostic.

Les phases distales et proximales correspondent aux stades précoces et tardifs de cette phase prodromique initiale.

Les études sélectionnées dans cette revue suggèrent que la phase prodromique distale du trouble bipolaire se caractérise par des symptômes et des signes plus ou moins épisodiques et associés à une dérégulation de l'humeur et de l'énergie.

Les symptômes et les signes les plus fréquemment retrouvés dans cette phase précoce sont répertoriés selon plusieurs catégories : « irritabilité et agressivité », « troubles du sommeil », « symptômes et signes de type maniaque », « hyperactivité », « symptômes et signes relatifs à l'anxiété », « fluctuations d'humeur », et « symptômes et signes de type dépressif ».

Concernant la progression des symptômes et la phase prodromique proximale, les données suggèrent que la plupart des phénomènes initiaux continuent d'être présents tout au long de la phase prodromique et que le nombre de sujets expérimentant ces symptômes augmente au fur et à mesure que l'âge avance.

Les symptômes maniaques et dépressifs subsyndromiques deviennent de plus en plus marqués et se cristallisent. Les sujets avec manie psychotique peuvent expérimenter des symptômes psychotiques positifs atténués dans la phase prodromique proximale.

Certaines données indiquent une aggravation du niveau de fonctionnement dans les derniers stades du prodrome bipolaire. Certains sujets voient une limitation de leur capacité à étudier et travailler, et s'isolent socialement (87).

En ce qui concerne la spécificité des symptômes prodromiques du trouble bipolaire, elle apparaît faible comparée aux symptômes des autres troubles psychiatriques. Certains symptômes, surtout ceux associés à la manie, comme par exemple une élation de l'humeur, apparaissent plus prometteurs en terme de discrimination précoce selon certains auteurs (91).

Du point de vue des limites repérées, les études sélectionnées comprennent différentes catégories d'âge et aucune étude ne fait la comparaison des symptômes prodromiques en fonction de l'âge de début du trouble bipolaire. D'autre part, les données manquent pour permettre une comparaison de la phase prodromique chez les sujets avec ou sans histoire



familiale de trouble bipolaire. Enfin, les données ne sont pas toutes concordantes du point de vue du mode de déclenchement du trouble.

De manière générale, les études suggèrent que l'apparition des premiers signes survient généralement plusieurs années avant le déclenchement du trouble. Les données sont toutefois contradictoires en ce qui concerne la durée moyenne de la phase prodromique, allant de 1,8 an à 7,3 ans.

Correll et son équipe (87) rapportent des durées moyennes respectives de 1,7 ans (SD=1,8) et 1,9 ans (SD=1,5) pour les patients qui développent une manie psychotique et une manie non-psychotique. Conus et son équipe (92) retrouvent une durée plus courte avec une moyenne de 20,9 semaines (SD=16,4) chez des patients qui développent une manie psychotique et un trouble schizo-affectif (71).

De plus, tous les sujets ne traversent pas une phase prodromique initiale prolongée.

Concernant le mode d'installation du premier épisode maniaque, Correll et son équipe (87) constatent une prédominance des formes « insidieuses » (> 1 an, 51,9%) ou « subaiguës » (1-12 mois, 44,2%), alors que les formes aiguës (< 1 mois, 3,8%) sont rares (91).

Devant la mise en évidence de signes prodromiques du trouble bipolaire, Correll *et al.* (93) ont cherché à déterminer si les prodromes bipolaires et schizophréniques pouvaient être distingués. Ils ont comparé les patients développant un premier épisode maniaque avec les patients développant un premier épisode schizophrénique et ont mis en évidence qu'aucune des caractéristiques cliniques ne permettait de différencier le prodrome bipolaire du prodrome schizophrénique.

Olvet et son équipe ont également souhaité déterminer s'il existait un prodrome bipolaire et si certaines données cliniques ou cognitives pouvaient distinguer les prodromes bipolaire et schizophrénique (89).

Il s'agit de la première étude visant à caractériser et comparer les phases prodromiques du trouble bipolaire et de la schizophrénie sur les plans clinique et neurocognitif.

Les auteurs ont pour cela examiné des sujets identifiés à haut risque clinique pour la schizophrénie au cours de la phase prodromique et les ont suivis de manière prospective.

Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient un score modéré au moins à quelque symptôme négatif ou positif que ce soit de la *Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)* (94).

Étaient exclus de l'étude les patients qui remplissaient les critères du DSM-IV pour un trouble du spectre schizophrénique, un état dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques ou un trouble du spectre bipolaire. Étaient également exclus les patients qui présentaient une pathologie médicale ou un trouble neurologique qui pouvait affecter le fonctionnement cérébral, une dépendance à l'alcool ou à une substance au cours de six derniers mois ainsi que ceux dont le quotient intellectuel était estimé inférieur à 70.

Dans ce programme de prévention, 29 des patients à haut risque clinique ont développé un trouble du spectre de la schizophrénie (groupe pré-SZ ; schizophrénie : N=19, trouble schizoaffectif : N=2, trouble schizophréniforme : N=2, trouble délirant : N=1, et trouble psychotique non spécifié : N=5) et 8 ont développé un trouble du spectre bipolaire (groupe pré-BP : trouble bipolaire de type 1 : N=6, et trouble bipolaire non spécifié : N=2).

Cinq des huit sujets pré-BP ont rapporté des symptômes psychotiques au moment de leur premier épisode maniaque. 115 patients à haut risque clinique et qui n'ont pas développé de trouble psychiatrique ont été inclus dans le groupe contrôle (groupe NCC).

Au final, l'échantillon comprenait 24 sujets pré-SZ, 8 sujets pré-BP et 115 sujets NCC.

L'évaluation initiale des sujets inclus comprenait des mesures cliniques et des tests neuropsychologiques.

Les auteurs n'ont pas retrouvé de différences entre les groupes pré-BP et pré-SZ en ce qui concerne la sévérité des symptômes positifs atténués, les mesures globales de fonctionnement ou le score neurocognitif global.

Comparés au groupe NCC (groupe contrôle de sujets à haut risque), les groupes pré-BP et pré-SZ rapportaient des symptômes psychotiques atténués plus sévères ( $p < 0,05$  et  $p < 0,001$  respectivement), sans différences entre ces deux groupes.

Les groupes pré-BP et pré-SZ avaient plus tendance à être traités par médication antipsychotique. Les auteurs ont retrouvé un quotient intellectuel significativement plus bas dans le groupe pré-SZ comparativement au groupe NCC ( $p < 0,05$ ).

En comparant les groupes pré-BP et pré-SZ, les auteurs ont retrouvé un âge de début du trouble similaire mais un délai plus long pour développer le trouble après avoir été identifié comme sujet à haut risque pour le groupe pré-SZ ( $p < 0,05$ ).

En ce qui concerne les données cliniques, les auteurs ont retrouvé plus d'anomalies de la perception dans le groupe pré-BP et ont relevé une communication plus désorganisée dans le groupe pré-SZ.

La limite principale de cette étude est la taille réduite de l'échantillon, en particulier dans le groupe pré-BP. Une autre limite est l'absence de suivi à long terme des patients, nécessaire pour pouvoir confirmer le diagnostic de trouble bipolaire et s'assurer de l'absence de conversion en diagnostic de trouble schizo-affectif.

Les auteurs concluent à l'existence de données préliminaires en faveur d'un prodrome bipolaire mais qui n'apparaît pas distinguable du prodrome schizophrénique sur la base des mesures couramment utilisées dans les programmes pour sujets à haut risque pour la schizophrénie.

En 2011, Howes et son équipe ont publié une revue (95) incluant 14 études qui se sont portées sur les symptômes cliniques précédant un premier épisode maniaque ou hypomaniaque. Dans cette revue, les signes prodromiques supposés les plus fréquemment retrouvés sont une labilité thymique ou des sautes d'humeur et une humeur dépressive.

L'étude de Angst et son équipe (96), en 2003, avait d'ailleurs retrouvé que la présence d'une labilité de l'humeur était le facteur de risque le plus fort pour le développement ultérieur d'un trouble bipolaire (OR=14), mais au sens large de trouble du spectre bipolaire, et ce devant une histoire familiale de manie (OR=7).

Les données des études n'ont pas pu être analysées statistiquement du fait de l'emploi de différentes échelles d'évaluation. Les auteurs ont pu cependant calculer la sensibilité et la spécificité des symptômes significativement associés au trouble bipolaire pour deux études (96,97). Les auteurs retrouvent une grande spécificité pour certains signes mais une sensibilité relativement basse.

La spécificité approche ainsi 90% pour certains signes (par exemple humeur élevée ou irritable plus de 6h par jour, humeur dépressive de durée supérieure à deux jours, gestes auto-agressifs, labilité de l'humeur, anxiété gênant le fonctionnement social) et la sensibilité est proche de 70% pour les signes : humeur élevée/irritable, grandiosité et sautes d'humeur (**cf tableau suivant**).

**Sensibilité et spécificité des symptômes pour le trouble bipolaire comparativement à un groupe contrôle (d'après Howes *et al.*) (95)**

Symptômes survenant entre 6 et 11 ans (Rücklidge <i>et al.</i> 2008)	Sensibilité	Spécificité
Humeur élevée/irritable plus d'1h par jour	56%	79%
Humeur élevée/irritable plus de 6h par jour	32%	95%
Humeur dépressive plus d'1h par jour	32%	93%
Humeur dépressive plus de 6h par jour	24%	100%
Idées de grandeur	32%	82%
Fuite des idées	24%	79%
Sautes d'humeur	48%	77%
Symptômes survenant entre 12 et 16 ans (Rücklidge <i>et al.</i> , 2008)	Sensibilité	Spécificité
Crises de colère	52%	71%
Dépendance excessive	24%	91%
Anxiété et soucis excessifs	48%	82%
Anxiété impactant le fonctionnement social	28%	89%
Modifications marquées de l'appétit	44%	79%
Humeur élevée/irritable plus d'1h par jour	76%	58%
Humeur élevée/irritable plus de 6h par jour	60%	89%
Humeur élevée/irritable plus de 2 jours	56%	93%
Humeur dépressive plus d'1h par jour	60%	68%
Humeur dépressive plus de 6h par jour	56%	84%
Humeur dépressive plus de 2 jours	44%	89%
Idéation suicidaire	52%	82%
Autoagressivité	48%	84%
Réveils nocturnes fréquents	44%	79%
Discours très rapide	60%	72%
Fuite des idées	60%	68%
Sautes d'humeur	72%	53%
Prises de risques excessives	28%	72%
Hallucinations auditives	28%	96%
Idées de grandeur	72%	70%
Symptômes du spectre bipolaire Angst <i>et al.</i> 2003	Sensibilité	Spécificité
Labilité de l'humeur	30%	89%

Howes *et al.* identifient plusieurs signes présumés prodromiques du trouble bipolaire (95). Il s'agit de symptômes affectifs atténués, tels qu'une humeur dépressive et des fluctuations thymiques ou des sautes d'humeur, et des symptômes communs à de nombreux troubles psychiatriques, tels que des hauts niveaux de colère, d'irritabilité et de mauvais contrôle.

Mais ces signes ou symptômes manquent de spécificité et les études qui ont inclus un groupe comparatif constitué de patients psychiatriques indiquent que les signes prodromiques du trouble bipolaire peuvent se rencontrer dans d'autres troubles psychiatriques (96,97).

Une stratégie proposée par Yung *et al.* est l'utilisation de la méthode définissant les critères pour les prodromes de la psychose qui associe les facteurs de risque pour le trouble (95,98).

La question soulevée par ces auteurs est de savoir si le prodrome bipolaire est assez stable pour autoriser une intervention spécifique, ce qui apparaît être le cas pour la psychose, ou s'il se manifeste comme un « état mental à risque » qui évolue progressivement vers un trouble psychiatrique parmi d'autres, un trouble bipolaire inclus.

Selon eux, la spécificité des signes prodromiques présumés de trouble bipolaire nécessite d'être confrontée à celle d'autres troubles comme la schizophrénie mais aussi la dépression unipolaire récurrente.

Afin d'identifier les étapes d'intervention possibles, Berk et son équipe ont proposé un modèle de staging (ou stades évolutifs) pour le trouble bipolaire (85) :

- Stade clinique 0 = risque augmenté de trouble de l'humeur sévère (histoire familiale, usage ou abus de substance)
- Stade 1a = symptômes non spécifiques ou légers de troubles de l'humeur
- Stade 1b = caractéristiques prodromiques : ultra haut risque
- Stade 2 = premier épisode syndromique de trouble de l'humeur
- Stade 3a = récurrence de symptômes thymiques subsyndromiques
- Stade 3b = première rechute syndromique
- Stade 3c = rechutes multiples
- Stade 4 = maladie persistante sans rémission

Le modèle de *staging* a pour objectif de favoriser une approche clinique non limitée aux évaluations transversales des syndromes. Un autre objectif est le développement d'interventions précoces et d'interventions thérapeutiques adaptées à chaque stade.

Dans une stratégie de reconnaissance précoce des troubles, Leopold et son équipe ont mis en place une évaluation diagnostique standardisée (99). Cette évaluation a inclut certains facteurs de risque identifiés pour le trouble bipolaire : la présence d'un risque familial, des fluctuations d'humeur augmentées, des symptômes maniaques ou hypomaniaques subsyndromiques, des perturbations spécifiques du sommeil et du rythme circadien, une anxiété, des troubles de l'humeur, un déclin du fonctionnement psychosocial, une augmentation périodique d'usage de substances et un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Les symptômes prodromiques psychotiques étaient évalués au moyen des échelles *SIPS* (100) et *SPI-A* (131). Les sujets présentant des fluctuations d'humeur, des symptômes affectifs ou anxieux et une histoire familiale de troubles affectifs ou psychotiques étaient évalués au moyen des échelles *EPIbipolar* (*Early Phase Inventory for bipolar disorders*) (101) et *BPSS-P* (*Bipolar Prodrome Symptom Scale-Prospective Mania Symptom Index*) (101). Sur les 180 sujets évalués, 29 (16%) remplissaient les critères de risque pour un trouble bipolaire. Parmi eux, 5 (17%) remplissaient également les critères de haut risque pour la psychose et 27 (93%) remplissaient les critères du DSM-IV pour un autre trouble mental, actuel ou sur la vie-entière, qu'un trouble bipolaire.

Brietzke et son équipe ont proposé récemment un modèle d'approche probabiliste (algorithme de prédiction multivarié) afin de prédire le risque de trouble bipolaire dans des populations à risque. Cette approche intègre des marqueurs génétiques, des marqueurs environnementaux et des profils de biomarqueurs à haut risque et nécessiterait d'être appliquée à des populations cliniques (102).

Ainsi, les données disponibles sur la phase prodromique du trouble bipolaire indiquent la présence de signes majoritairement thymiques et ce plusieurs mois voire années avant un premier épisode maniaque. Ces signes sont principalement des signes subsyndromiques de la lignée maniaque, mais des signes dépressifs sont fréquemment retrouvés.

Comme dans la phase prodromique de la schizophrénie, des signes anxieux sont fréquents et un isolement social est également constaté.

Un autre point commun avec la phase prodromique de la schizophrénie est l'installation des signes sur un mode majoritairement insidieux ou subaigu.

### **3.3.2 Limites**

Les données existantes sur la phase prodromique dans le trouble bipolaire comportent plusieurs limites.

Premièrement, la plupart des études portent sur de faibles nombres de patients. D'autre part, les études rétrospectives, majoritaires, comportent des biais de mémorisation.

Les études prospectives conduisent à un manque de généralisation des données car elles portent sur des populations spécifiques plus à risque de développer un trouble bipolaire que la population générale. De plus, des études combinent les données des individus avec TB de type I et de type II.

Certaines études portent sur une population d'enfants et adolescents, or il apparaît important de tenir compte de la variabilité des données psychopathologiques à l'adolescence.

De plus, les données issues d'études portant sur un déclenchement du trouble bipolaire dans l'enfance n'apparaissent pas applicables au trouble bipolaire de déclenchement à l'âge adulte.

Il apparaît aussi nécessaire de distinguer les potentiels symptômes prodromiques des réactions liées à un contexte de vie.

Enfin, les signes prodromiques du trouble bipolaire apparaissent peu spécifiques et un chevauchement avec ceux de la psychose/schizophrénie est repéré (99).

La balance entre la nécessité d'une bonne spécificité et d'une bonne sensibilité des signes prodromiques dépend des risques associés aux cas de faux négatifs ou faux positifs. Dans le cas du prodrome bipolaire, une bonne spécificité peut être utile si le risque de faux positifs est considéré comme important.

Dans ce cas, les risques sont ceux associés à l'initiation d'un traitement thymorégulateur chez des individus peu enclins à en tirer bénéfice. Cependant, des interventions potentielles telles que la psychoéducation sont moins à risque d'effets secondaires, dans quel cas une bonne sensibilité peut apparaître plus importante qu'une bonne spécificité (95).

## **4. Conclusion du chapitre 2**

Comme pour la schizophrénie, la phase prodromique du trouble bipolaire peut être caractérisée par des symptômes d'ordre variés et peu spécifiques.

La phase prodromique de la schizophrénie est marquée par une phase dépressive suivie par une période d'instabilité caractérisée par des symptômes dysphoriques et des troubles affectifs (69).

Pour une majorité de patients avant un premier épisode de la lignée maniaque, la phase prodromique du trouble bipolaire est caractérisée par des épisodes dépressifs, d'autres troubles psychiatriques ou des symptômes non spécifiques incluant une anxiété, des troubles du sommeil et des fluctuations d'humeur (99).

Des symptômes psychotiques atténués et un isolement social sont retrouvés dans les phases prodromiques de la schizophrénie et du trouble bipolaire.

Du fait de limites méthodologiques et d'un manque de spécificité des signes prodromiques, la distinction de ces deux troubles sur la base des prodromes apparaît difficile.

Néanmoins, associée à ces signes prodromiques, la recherche de certains marqueurs cliniques pourrait autoriser des arguments supplémentaires en faveur d'un trouble bipolaire en cas de premier épisode psychotique aigu.

D'autre part, la recherche sur les « états mentaux à risque » a porté sur des sujets à risque de psychose au sens large du terme (schizophrénie, trouble schizophréniforme, troubles psychotiques aigus et non spécifiés et troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques). Or les conclusions dans ce domaine apparaissent largement voire exclusivement appliquées à la schizophrénie.

De plus, des taux de rémission symptomatique importants sont rapportés (103) chez une majorité de sujets dont les manifestations infracliniques de psychose seraient alors uniquement transitoires.

Une question qui peut alors être soulevée est celle de la proportion de sujets à risque de trouble bipolaire débutant parmi les « états mentaux à risque » et si l'évaluation de ces sujets ne serait pas améliorée par des instruments plus adaptés au trouble bipolaire à l'image des travaux conduits par Leopold et son équipe (99).



# **Chapitre 3 :**

## **Marqueurs cliniques et cognitifs pour une identification plus précoce du trouble bipolaire**

### **1. Prodromes, facteurs de risque et marqueurs de vulnérabilité**

Le manque de spécificité des symptômes retrouvés au cours de la phase prodromique du trouble bipolaire a conduit plusieurs auteurs à proposer une approche intégrative. Il s'agit de combiner l'analyse des prodromes et des facteurs de risque et marqueurs de vulnérabilité reconnus, et ce dans un objectif de reconnaissance précoce.

Des facteurs de risque de développement d'un trouble bipolaire ont été identifiés. Ils s'intègrent dans un modèle bio-psycho-social où le trouble résulte de l'association de certains facteurs ou stressseurs avec un terrain de vulnérabilité.

Parmi ces facteurs de risque, l'hérédité joue un rôle prépondérant dans le trouble bipolaire puisque l'importance de la transmission génétique est forte (estimée entre 60 et 87%) (104), avec un taux de concordance entre jumeaux monozygotes estimé entre 40 et 70% (47). Une histoire familiale de trouble bipolaire ou de dépression unipolaire chez les apparentés de premier degré augmente le risque de développer un trouble bipolaire (90). Une histoire familiale positive d'autres troubles psychiatriques tels qu'un trouble psychotique, d'antécédents suicidaires ou d'abus de substance apparaît également comme un facteur de risque robuste (102).

Un autre facteur de risque est un environnement peu sécurisant dans l'enfance, à l'origine de carences affectives.

Une corrélation a également été retrouvée entre antécédents de maltraitance physique ou abus sexuel dans l'enfance et développement d'un trouble bipolaire. De tels antécédents

apparaissent associés à un développement du trouble plus précoce, plus de tentatives de suicide et plus d'hallucinations, ainsi qu'à une symptomatologie et une évolution plus sévère et avec davantage de cycles rapides (34).

D'autre part, des facteurs de risques environnementaux ont été repérés. Il s'agit d'évènements de vie difficiles et de facteurs de stress psycho-sociaux, avec la présence d'un phénomène de *kindling* selon la théorie de Post (*habituation* ou diminution de la sensibilité avec impact décroissant des évènements de vie au fur et à mesure de l'évolution des troubles). D'autres facteurs de risque ont été évoqués, tels que des complications obstétricales, une naissance en période d'automne/hiver et des traumatismes crâniens avant l'âge de 10 ans (90).

Certains marqueurs de vulnérabilité ont été repérés. Il s'agit de caractéristiques qui peuvent être biologiques, développementales, comportementales ou qui ont trait à la personnalité.

Parmi elles, on retrouve entre autres une dérégulation du système circadien, une réponse anormale à la privation de sommeil, des hypersignaux de la substance blanche, des modifications du volume amygdalien (diminution chez l'adolescent et augmentation chez l'adulte), des anomalies du système inflammatoire, des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité. Le style cognitif est marqué par un perfectionnisme, une tendance à l'autocritique, et la personnalité est caractérisée par une sociotropie (plus de facilité sociale), un neuroticisme et des traits de type extraversion et de type obsessionnel (47,90,105,106).

Pour P. Conus, la présence de certains de ces facteurs de risque ou marqueurs de vulnérabilité confère plus de spécificité en cas de symptômes maniaques atténués (90).

Ainsi, la présence de certains facteurs de risque (tels qu'une histoire familiale de trouble bipolaire ou une histoire d'abus de substance) ou de certains marqueurs de vulnérabilité (une histoire d'épisode dépressif dans l'enfance, un caractère hyperthymique, une diminution progressive du niveau de fonctionnement depuis l'adolescence, l'exposition récente à un événement traumatisant ou l'augmentation d'un abus de substance préexistant) augmentent la possibilité du diagnostic de trouble bipolaire devant la présence de signes prodromiques (92).

Des événements de vie négatifs sont relevés chez 66% des patients peu avant le début des troubles (1 à 3 mois avant) et les événements les plus perturbateurs apparaissent être ceux qui modifient le rythme circadien (34).

Selon Howes (71), une combinaison de signes-état et de facteurs de risque-traits permettrait d'identifier au mieux les sujets étant à haut risque de prodrome bipolaire.

Bechdolf et son équipe ont développé des critères cliniques pour identifier les sujets à risque de développer un premier épisode maniaque, et étant ainsi enclins à être en phase prodromique de trouble bipolaire (107). Ils utilisent la même approche de « close-in » (cernement) utilisée précédemment pour les troubles psychotiques et qui consiste en une évaluation faisant appel aux antécédents personnels et aux caractéristiques cliniques.

Des critères de ultra-haut-risque pour le trouble bipolaire ont été validés sur la base des études portant sur le concept d'ultra-haut-risque dans la psychose.

Pour le trouble bipolaire, les critères de risque comprennent une association de symptômes affectif subsyndromiques, d'un risque familial et d'un déficit fonctionnel.

Ces critères de ultra-haut-risque pour le trouble bipolaire sont les suivants :

- Un âge compris entre 15 et 25 ans et au moins un critère rempli au cours de 12 derniers mois parmi :
  1. Une manie subsyndromique
  2. Une dépression avec des caractéristiques cyclothymiques
  3. Une dépression avec la présence d'un risque génétique.

Il s'agit d'un travail préliminaire portant sur un échantillon faible de patients.

Au cours d'une période d'évaluation de 265 jours au sein d'un service spécialisé, une conversion maniaque est survenue pour 22,8% des patients remplissant les critères de ultra-haut-risque pour le trouble bipolaire. En comparaison, une conversion est survenue chez 0,7% des patients qui ne remplissaient pas les critères à risque.

## **2. Marqueurs cliniques**

### **2.1 Tempéraments affectifs**

Différentes approches ont montré l'existence de tempéraments affectifs différents dans les troubles de l'humeur, considérés comme des marqueurs de vulnérabilité d'origine probablement génétique (108). Le tempérament désigne la partie biologiquement déterminée de la personnalité. Il inclut les réactivités émotionnelle, motrice et attentionnelle ainsi que les capacités d'autorégulation et de contrôle (109, p.31).

Pour Hantouche, le tempérament correspond au niveau d'activité spontanée, au seuil de réaction aux stimulations, ou encore au mode de réponse émotionnelle.

La conception basique des tempéraments affectifs était fondée sur une continuité entre les tempéraments et les formes atténuées des troubles de l'humeur (109, p.87).

En décrivant les tempéraments dépressif, maniaque, irritable et cyclothymique, Kraepelin avait déjà décrit des tempéraments spécifiques lors des périodes prémorbides mais réapparaissant lors des périodes de rémission des sujets maniaco-dépressifs (110).

En 1987, Akiskal et Mallya ont opérationnalisé les observations de Kraepelin et ont identifié les tempéraments cyclothymique, dysthymique et hyperthymique comme phénotypes comportementaux hypothétiques dans l'évolution prémorbide des troubles affectifs.

Akiskal a caractérisé les tempéraments affectifs comme des prédispositions, plutôt que des états thymiques, et les a caractérisé comme des caractéristiques affectives-traites des troubles de l'humeur (111).

La description des tempéraments affectifs repose sur des arguments cliniques et génétiques, et les tempéraments affectifs sont caractérisés à partir de l'association de traits.

En 1987, Akiskal et Mallya ont défini des critères empiriques pour les tempéraments affectifs : (109, p.103).

- Dérèglements thymiques d'intensité modérée
- Niveau énergétique et de vitalité

- Stabilité émotionnelle et comportementale
- Niveau et mode de réactivité émotionnelle
- Mode relationnel et interpersonnel
- Durée habituelle de sommeil

avec deux critères importants :

- Un âge de début non défini mais souvent précoce avant l'âge de 18 ans
- Et un aspect durable des manifestations.

D'un point de vue clinique, des similitudes phénoménologiques se retrouvent entre ces tempéraments et les épisodes thymiques du trouble bipolaire, et une évolution est fréquente entre ces états subsyndromiques et des épisodes thymiques caractérisés (110).

Les tempéraments affectifs ne sont pas considérés comme pathologiques puisqu'ils n'entraînent pas de défaut majeur du fonctionnement mais ils se situent sur un continuum avec les troubles thymiques caractérisés. Ils sont considérés comme des arguments de classification des troubles bipolaires mais également comme des facteurs prédictifs de survenue de troubles bipolaires (110).

Les tempéraments affectifs existent de manière plus ou moins prononcée chez les sujets sains, les sujets à risque de trouble de l'humeur et les patients bipolaires. Ils ouvrent la possibilité d'étudier le processus évolutif conduisant aux troubles bipolaires, de la vulnérabilité familiale à la vulnérabilité individuelle (26, p.69).

D'un point de vue génétique, une fréquence accrue de troubles de l'humeur se retrouve chez les apparentés de ces sujets (110).

Les tempéraments affectifs peuvent être définis comme des marqueurs de vulnérabilité ou endophénotypes du trouble bipolaire. Plusieurs études ont montré que certains tempéraments, en particulier les tempéraments cyclothymique et hyperthymique, étaient plus fréquents ou plus marqués chez les apparentés de patients souffrant de trouble bipolaire (112,113).

Plusieurs chercheurs, ont relevé des relations et des interactions complexes entre la personnalité et la maladie affective.

Dans le modèle du tempérament prédisposant au trouble affectif certains traits tempéramentaux pourraient constituer un facteur de risque supplémentaire pour le trouble

bipolaire. Les mesures de tempérament font état de différences significatives entre patients bipolaires et sujets contrôle.

La cyclothymie est une variante tempéramentale présente chez 0,4% à 6,3% de la population (27, p.85).

Plusieurs études retrouvent que la cyclothymie et la (dimension) recherche de nouveauté sont plus élevées parmi les échantillons de patients bipolaires (27, p.330).

Le tempérament cyclothymique est décrit comme le tempérament le plus complexe et paradoxal du fait qu'il associe des traits névrotiques (anxiété, dépression, colère, hostilité, impulsivité, timidité sociale) et des traits d'ouverture et de recherche de nouveauté (109, p.118).

Il est par ailleurs corrélé avec les autres tempéraments, notamment anxieux et irritable.

A partir des travaux d'Akiskal, Kochman a décrit le tempérament cyclothymique qui associe labilité émotionnelle, grande réactivité affective, crises de colère, impulsivité et hypersensibilité émotionnelle. Dans une étude prospective menée pendant deux ans, il retrouve près de 70% de transition vers un trouble bipolaire chez les enfants présentant ces caractéristiques contre 15% chez les témoins (l'association à des symptômes psychotiques était de plus hautement prédictive d'une évolution bipolaire) (114).

Plusieurs auteurs ont retrouvé qu'un tempérament cyclothymique sous-jacent est particulièrement associé au TB de type II, de même qu'il est élevé chez les apparentés sains de patients bipolaires (115, 27 p.330). En 1977, Akiskal, cité par Walsh, constate une progression vers un trouble bipolaire constitué sur une période de 2-3 ans chez près d'un tiers de patients avec tempérament cyclothymique (111).

En 1998, Hantouche, cité par Walsh, rapporte un diagnostic de trouble bipolaire de type II, après réévaluation, pour 88% de patients présentant une dépression unipolaire avec des scores élevés de tempérament cyclothymique (111).

Selon Hantouche, cité par Gassab, le tempérament cyclothymique apparaît rarement associé aux épisodes maniaques typiques (108).

Comme le tempérament dépressif, le tempérament cyclothymique serait plutôt corrélé aux manies dysphoriques (108). Il est par ailleurs associé à un début des troubles par un épisode mixte chez les patients bipolaires (21).

D'après l'analyse des tempéraments en population générale, le tempérament hyperthymique apparaît exercer une influence protectrice contre la survenue des troubles psychiques, notamment la dépression majeure et les autres troubles thymiques (109, p.159). Bien que des scores élevés de tempérament hyperthymique soient retrouvés chez des sujets contrôles, plusieurs auteurs ont confirmé les observations de Kraepelin concernant une proportion importante de tempérament hyperthymique à la fois chez les patients bipolaires de type I et de type II (27, p.330).

Dans leur étude comparant les caractéristiques cliniques de patients ayant présenté un seul épisode maniaque à celles des patients avec plusieurs antécédents d'épisodes maniaques, Azorin et son équipe ne retrouvent pas de différence de mesures du tempérament hyperthymique (116). Cette donnée conforte l'hypothèse du tempérament comme facteur de risque prédisposant au déclenchement du trouble plus que l'hypothèse des épisodes thymiques influençant directement le tempérament (116).

Henry et son équipe ont étudié les relations entre les tempéraments et l'évolution pronostique du trouble bipolaire. Ils ont ainsi mesuré les tempéraments dépressifs et hyperthymiques chez 72 patients bipolaires de type I en phase d'euthymie.

Leurs résultats soutiennent l'hypothèse que le tempérament est l'une des principales variables intervenant dans l'évolution clinique du trouble telle que la polarité des épisodes avec un pourcentage plus important d'épisodes dépressifs en cas de tempérament dépressif et une tendance aux épisodes maniaques en cas de tempérament hyperthymique.

Ils concluent en privilégiant l'hypothèse d'un continuum trait-état entre la personnalité et les épisodes affectifs (117).

Si le tempérament hyperthymique semble jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition des troubles psychiques, il est associé au trouble bipolaire de type I et aux épisodes maniaques typiques au sein des troubles bipolaires (118).

D'autre part, le risque de virage maniaque ou hypomaniaque sous antidépresseur apparaît plus fréquent en cas de scores hyperthymiques élevés (110).

L'étude *EPIMAN-II-Mille* a exploré les tempéraments affectifs dans la manie aiguë dans une population de 1090 patients (118). Au sein du trouble bipolaire, le tempérament hyperthymique est plus important dans les manies « pures » et les formes de manie avec éléments psychotiques congruents à l'humeur. Les formes de manie avec caractéristiques

psychotiques non congruentes à l'humeur sont caractérisées par les scores les plus élevés sur le tempérament irritable.

Une autre étude portant sur 115 patients suivis pour trouble de l'humeur (108) retrouve une association entre tempéraments hyperthymiques et cyclothymiques et troubles bipolaires. Les auteurs retrouvent une corrélation entre tempéraments hyperthymique et cyclothymique et caractéristiques psychotiques et saisonnières chez les patients bipolaires de type I et II (score du tempérament hyperthymique associé aux caractéristiques psychotiques dans les groupes TB1 et TB2 et au caractère saisonnier des épisodes dans le groupe TB2 ; score du tempérament cyclothymique associé aux caractéristiques psychotiques et saisonnières dans le groupe TB2) (108). Un score moyen de tempérament hyperthymique de  $11,6 \pm 5,0$  est retrouvé pour le trouble bipolaire de type I dans l'étude de Henry et son équipe (117), ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Gassab et son équipe (108).

Le questionnaire TEMPS-A (*The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire*, Akiskal et al.(119,120)) est un autoquestionnaire qui évalue les traits cognitifs, émotionnels et circadiens qui caractérisent les différents tempéraments affectifs : hyperthymique, dysthymique, cyclothymique, et irritable.

Bien que plusieurs études aient examiné la relation entre tempéraments affectifs et troubles bipolaires cliniques, la recherche est limitée en ce qui concerne le risque de troubles bipolaires à partir du TEMPS-A dans des groupes non cliniques.

Özgürda et son équipe, cités par Walsh (111) ont retrouvé des scores élevés au TEMPS-A de tempéraments cyclothymique et irritable parmi un échantillon de patients bipolaires de type I qui avaient expérimenté des fluctuations thymiques avant le déclenchement de leur premier épisode affectif. Mais le TEMPS-A était utilisé après que les sujets aient déjà développé des troubles bipolaires.

Walsh et son équipe ont étudié l'association entre tempéraments affectifs, psychopathologie, personnalité et fonctionnement dans un groupe non clinique de jeunes adultes à risque de trouble bipolaire. Ils retrouvent une association entre tempérament cyclothymique/irritable et une évolution pathologique vers un trouble bipolaire (111).



Le TEMPS-A est un outil court et facile à utiliser et semble intéressant à la fois pour les populations cliniques et la population générale puisqu'il offre des données valides concernant les tempéraments affectifs et la relation au spectre bipolaire.

Des études longitudinales apparaissent néanmoins nécessaires afin de déterminer la valeur prédictive du TEMPS-A comme mesure du risque de développement d'un trouble bipolaire.

Une étude récente (121) a examiné la valeur prédictive du TEMPS-A dans une population non clinique de 112 sujets au cours d'un suivi prospectif sur 3 ans. A l'inverse du tempérament dysthymique, les tempéraments cyclothymique/irritable et hyperthymique étaient associés à la survenue d'un trouble bipolaire au cours du suivi.

Les études des tempéraments affectifs en population générale sont insuffisantes et le développement d'études longitudinales apparaît nécessaire pour mieux comprendre la valeur prédictive du TEMPS-A dans le risque de développer un trouble bipolaire caractérisé.

Les tempéraments cyclothymique et hyperthymique apparaissent plus fréquents ou plus marqués chez les apparentés de patients souffrant de trouble bipolaire et signent une vulnérabilité aux troubles bipolaires. A l'image des liens entre la personnalité schizotypique et la schizophrénie, les tempéraments hyperthymique et cyclothymique semblent sous-tendus par des facteurs génétiques communs avec le trouble bipolaire.

Les traits de tempérament apparaissant stables au cours du temps, la caractérisation des tempéraments affectifs semble intéressante, du point de vue de l'orientation diagnostique, chez les sujets à risque de psychose, mais aussi au décours d'un premier épisode psychotique aigu avec en sus une perspective d'affinage thérapeutique.

La recherche bibliographique durant ce travail n'a pas permis de retrouver d'études portant sur les tempéraments affectifs et la schizophrénie.

## **2.2 Endophénotypes cliniques et marqueurs de vulnérabilité**

Les endophénotypes, ou phénotypes intermédiaires, correspondent à des indices stables, objectivables et précoces.

Ils impliquent une variation quantifiable et renvoient ainsi préférentiellement à des données biologiques ou paracliniques.

Ces marqueurs sont définis comme intermédiaires car ils sont considérés plus spécifiques que les manifestations cliniques, jugées trop variables (au niveau individuel et interindividuel). Ils visent une compréhension de déterminants génétiques potentiels.

Au cours de la dernière décennie, le terme d'endophénotype s'est rapproché de la notion de marqueurs précoces de vulnérabilité (122). La recherche sur les endophénotypes s'est surtout développée dans le domaine de la schizophrénie, et dans celui des troubles affectifs dans une moindre mesure.

La recherche s'est premièrement portée sur les signes neurologiques mineurs qui témoignent d'altérations développementales précoces dans une approche neurodéveloppementale. Ils ont été particulièrement étudiés dans le domaine de la vulnérabilité schizophrénique, moins dans celui des troubles affectifs.

Ce type d'anomalies peut se retrouver dans plusieurs troubles psychiatriques mais aussi en population générale (122).

### **2.2.1 Signes neurologiques mineurs**

Les signes neurologiques mineurs (SNM) sont des anomalies neurologiques subtiles qui concernent l'intégration sensorielle, l'intégration et la coordination motrice et les mécanismes d'inhibition (122). Ils sont des indicateurs non spécifiques d'anomalies cérébrales diffuses. Ils n'ont pas de valeur localisatrice, et illustrent l'hypothèse neurodéveloppementale.

Chez les patients schizophrènes, on retrouve une prévalence plus forte de SNM comparativement aux patients souffrant d'autres pathologies psychiatriques et à des sujets contrôles sains (69,123,124).

Une méta-analyse récente regroupant une trentaine de travaux sur les SNM dans la schizophrénie conclut que 73% des patients schizophrènes se distinguent des témoins par la présence de SNM (125). Pour la schizophrénie, les SNM ont été retrouvés à différents stades de la maladie : lors du déclenchement du trouble (en dehors de tout traitement médicamenteux), au cours de l'évolution chronique, mais également chez les individus à « risque » de psychose (126).

De plus, les SNM ne sont que modérément influencés par la durée de la maladie, l'âge ou la latéralité (125).

Ces anomalies apparaissent relativement stables au cours du temps, relativement indépendantes de la symptomatologie et de l'évolution de la maladie, et sans impact significatif des traitements (ni les antipsychotiques ni les antidépresseurs ne semblent affecter la prévalence des SNM) (125,126).

Les SNM ont été ainsi considérés comme un marqueur endophénotypique, fiable de la prédisposition à la schizophrénie. Ils signent une vulnérabilité à la schizophrénie et sont recherchés dans le bilan d'évaluation des sujets à « risque ».

Néanmoins, la spécificité des SNM pour la schizophrénie n'a pas pu être démontrée car ces signes ont été observés dans d'autres troubles psychiatriques, dont le trouble bipolaire (60). Malgré un nombre limité d'études, plusieurs auteurs se sont intéressés à la présence de SNM dans le trouble bipolaire afin de déterminer si ces signes pouvaient différencier ce groupe diagnostique de celui de la schizophrénie.

La synthèse des résultats est néanmoins limitée par l'utilisation de différentes échelles dans les études.

En 2002, Leask et son équipe ont mené une étude longitudinale prospective afin de comparer les risques de survenue de psychose affective et de trouble schizophrénique en fonction des SNM observés au cours du développement (127). Certains signes tels qu'un défaut de coordination motrice, d'équilibre, et le fait d'être malhabile pour tenir sur le pied gauche sont associés à un risque augmenté de survenue des deux troubles. Mis à part un mauvais contrôle manuel qui serait associé à un risque accru de psychose affective (trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques dans cette étude), les autres SNM apparaissent préférentiellement associés aux troubles schizophréniques.

En 2004, Negash et son équipe ont étudié les SNM dans les troubles bipolaires de type I et ont retrouvé plus de dysfonctionnements neurologiques comparés aux sujets sains dans le domaine des séquences d'actions motrices complexes (123).

Leur étude porte sur 224 patients bipolaires (dont 9% ont des symptômes psychotiques) et 78 sujets contrôles ; majoritairement non traités. Globalement les patients bipolaires de type I présentent plus de SNM que les sujets contrôles.

Les déficits les plus significatifs touchant les patients bipolaires portent sur les séquences de mouvements complexes. Contrairement aux sujets sains d'autres domaines sont déficients tels que l'intégration sensorielle audiovisuelle et la stéréognosie. La seule anomalie motrice retrouvée porte sur les tâches d'opposition des doigts. En revanche, la confusion droite-gauche n'est pas significativement retrouvée chez les patients bipolaires alors qu'elle est classiquement décrite dans la schizophrénie (26, p.321).

En 2006, Whitty et son équipe ont mené une étude prospective portant sur les premiers épisodes psychotiques et les 4 premières années de la maladie (60).

Ils ont analysé la prédictibilité des SNM dans trois sous-groupes diagnostiques : «schizophrénie», «trouble bipolaire/premier épisode maniaque» et «autres troubles psychotiques». La prévalence des SNM est comparable dans les groupes «schizophrénie» et «trouble bipolaire» et les SNM ne sont pas spécifiques d'un groupe diagnostique. Il n'apparaît pas de constellation de SNM permettant de distinguer les patients de ces trois groupes diagnostiques. Une amélioration du fonctionnement neurologique global a été constatée lors du suivi des trois groupes. La persistance d'un dysfonctionnement lors du suivi était liée à la symptomatologie négative. Ce résultat semble appuyer la relation entre les symptômes négatifs et les SNM comme un dysfonctionnement neurologique persistant et lié à des formes plus sévères de la maladie.

En 2013, Zhao et son équipe confirment les résultats des études précédemment menées sur le sujet. Ils retrouvent de manière significative plus de SNM chez les patients schizophrènes et bipolaires comparativement aux patients avec dépression majeure et aux contrôles sains (n total=120) (126). Mais ni le score global ni les sous-scores de SNM, en particulier les scores de coordination motrice, ne différenciaient les patients schizophrènes et bipolaires entre eux. Cette étude est caractérisée par des précautions méthodologiques plus grandes mais elle a comme limite de ne pas s'intéresser au stade du premier épisode psychotique.

Ces différentes données indiquent que les SNM ne se retrouvent pas uniquement dans la schizophrénie mais aussi dans le trouble bipolaire, et qu'ils ne permettent pas de distinguer ces deux troubles.

Dans le trouble bipolaire, les SNM apparaissent comme caractéristiques-traits (puisqu'ils persistent pendant les phases de rémission) mais aussi comme marqueurs de vulnérabilité puisque leur présence est associée au risque de survenue de psychose affective, bien que ce risque soit plus modeste que pour la schizophrénie (127).

Ainsi la présence de SNM dans le cadre de l'évaluation de sujets à « risque » pour la psychose n'apparaît pas être en mesure d'exclure un trouble bipolaire débutant.

### **2.2.2 Troubles subjectivement perçus, symptômes de base et anomalies de l'expérience subjective**

Un intérêt pour la psychopathologie fine de l'expérience subjective des patients a émergé dans le cadre d'une démarche de diagnostic précoce des troubles du spectre de la schizophrénie.

Les anomalies de l'expérience subjective font partie des « symptômes de base » qui sont des troubles fins et précoces, non psychotiques, touchant la motricité, la perception, la cognition, les affects, la pensée, le langage, les fonctions végétatives et le sens de soi.

Elles incluent la perte d'automatismes moteurs ainsi que la perte du contact vital avec la réalité et la perte de la certitude du sentiment d'être soi.

La notion de symptômes de base ou *basic symptoms* a été développée par Huber et Klosterkötter. Il s'agit de troubles qui sont d'abord subjectivement perçus avant de pouvoir être observés par un observateur extérieur.

Ces symptômes sont décrits comme les précurseurs de signes schizophréniques hallucinatoires ou productifs et ils peuvent apparaître comme symptômes prodromiques déjà plusieurs années avant le premier épisode psychotique. De plus, ils persistent entre les épisodes en tant que symptômes résiduels et peuvent être présents au cours des épisodes psychotiques eux-mêmes (128,129) ainsi que chez les sujets à haut risque génétique pour la schizophrénie (129).

Dans une orientation phénoménologique, les anomalies de l'expérience subjective comprennent également les troubles de la conscience de soi

Ces anomalies du sens de soi étaient déjà considérées comme des manifestations cliniques subjectives de la schizophrénie par Kraepelin, qui utilisait pour les décrire la métaphore d'un « orchestre sans chef d'orchestre ».

Dans l'étude de la vulnérabilité schizophrénique, l'expérience subjective des patients a été étudiée au moyen de deux approches complémentaires : les échelles BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms* (130) et SPI-A (*Schizophrenia Proneness Instrument*) (131), pour les altérations subjectivement perçues reposant sur la notion de symptômes de base, et l'échelle EASE pour les altérations de l'expérience subjective (*Examination of Anomalous Self-Experience* (132).

Selon ces approches, les anomalies de l'expérience subjective sont appréhendées comme un indice précoce de vulnérabilité schizophrénique.

La SPI-A comprend une quarantaine d'items et porte entre autres sur la perturbation du langage perçu, la perte d'automatismes moteurs et sur une diminution de la discrimination entre perception et imagination, souvenirs et inventions.

Concernant la perte des automatismes moteurs, les activités quotidiennes et familiales jusque-là effectuées de manière automatiques ou semi-automatiques prennent plus de temps et demandent plus d'efforts. En ce qui concerne la perturbation du langage perçu, le patient peut éprouver des difficultés de compréhension des mots courants, lors d'une conversation par exemple. La signification de ces mots n'est reconnue ou comprise qu'avec beaucoup de peine ou de manière incomplète. Enfin, la perturbation de la discrimination entre perception et imagination peut être responsable d'une difficulté pour le sujet à distinguer des pensées mentales intérieures et des choses perçues de l'extérieur. Il ne sait plus par exemple s'il avait l'intention de dire quelque chose ou s'il l'a déjà dit ou s'il a entendu ou vu quelque chose, ou si cela est issu de son imagination.

La BSABS fait la description phénoménologique de six catégories de symptômes de base : les déficiences dynamiques (difficultés de discrimination des émotions par exemple), les troubles de la cognition, les perturbations de l'action et de la perception, les cénesthésies, les troubles végétatifs centraux et les stratégies de coping (stratégies d'ajustement ou d'adaptation).

Dans une étude publiée en 2003, Parnas *et al.* ont comparé la présence des symptômes de base chez des patients schizophrènes et des patients bipolaires au moyen de la BSABS (133).

Les patients de cette étude avaient comme diagnostic une schizophrénie résiduelle ou un trouble bipolaire en rémission mais se situaient à des stades avancés de la maladie du point de vue de l'évolution de leur trouble.

Bien que le nombre de patients était relativement faible (21 patients schizophrènes et 23 patients bipolaires), les auteurs ont retrouvé que les troubles du sens de soi étaient liées de manière significative au diagnostic de schizophrénie (odds ratio = 9,07 ;  $p < 0,0007$ ) (133). Leurs résultats sont en faveur de l'idée que les altérations qualitatives de l'expérience ne sont pas des marqueurs de psychose en général mais des marqueurs plus sélectifs de schizophrénie (hypothèse également défendue par Raballo *et al.*) (129).

Ces mêmes auteurs ont retrouvé la présence d'anomalies de l'expérience au niveau cognitif et perceptuel chez des sujets schizotypiques au cours d'une étude familiale génétique.

Cette étude menée par Parnas *et al.* a ainsi établi que les troubles du soi discriminent des patients souffrant de schizophrénie résiduelle et des patients atteints de trouble bipolaire à caractéristiques psychotiques en rémission.

Évalués par la BSABS ou la SPI-A, les symptômes de base ont une spécificité schizophrénique plus marquée que chez des patients souffrant de troubles bipolaires ou dépressifs. Ces échelles ont également une fiabilité interjuge satisfaisante (122).

L'échelle SPI-A est conçue à partir d'une analyse en cluster de la BSABS et explore davantage les troubles subjectifs témoignant d'un état à haut risque de transition psychotique. Certains symptômes de base ont ainsi été inclus dans les approches de diagnostic précoce auprès de patients à très haut risque schizophrénique (134).

Nelson et son équipe constatent davantage de troubles du sens de soi dans le spectre schizophrénique (schizophrénie, trouble schizophréniforme et trouble schizoaffectif) par rapport au spectre non schizophrénique (trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, trouble psychotique non spécifié), et ce sans lien avec la transition psychotique (134).

Du fait de l'absence de différences significatives, ces auteurs considèrent les anomalies de l'expérience subjective comme des marqueurs phénotypiques possibles des troubles du

spectre schizophrénique et dont l'analyse peut avoir une valeur en pratique : celle de réduire le nombre de faux positifs dans les groupes d'ultra haut risque (134).

Les anomalies du sens de soi apparaissent également comme un prédicteur fort d'un diagnostic du spectre schizophrénique chez des patients sans symptômes psychotiques lors d'un suivi longitudinal sur 5 ans de 155 cas de première hospitalisation (135).

Parnas et son équipe ont développé l'échelle EASE afin d'appréhender de manière plus ciblée les anomalies de l'expérience subjective au sens des anomalies du sens de soi.

L'approche centrée sur les anomalies du sens de soi s'inspire de l'approche des symptômes de base mais aussi de la psychopathologie phénoménologique.

L'échelle EASE comprend une soixantaine d'items et s'affranchit de tout item portant sur la perception sensorielle.

Les anomalies du sens de soi peuvent consister en une perte de la spontanéité, avec une incapacité à se comporter ou à réagir de manière spontanée et insouciant ; en une perte de l'ipséité de la pensée c'est-à-dire l'impression que certaines pensées sont privées du label témoignant de leur mienneté ; et en la perceptualisation de la pensée ou du discours intérieur qui prennent des qualités acoustiques.

Ces troubles de l'expérience subjective sont retrouvés dans le spectre schizophrénique ; chez des sujets souffrant de schizotypie mais aussi chez des apparentés de premier degré de patients schizophrènes (122). Mais si on les compare avec les troubles bipolaires, les phénomènes cliniques observés apparaissent relativement spécifiques de la schizophrénie (129).

Raballo et son équipe ont travaillé plus spécifiquement sur les troubles du soi (*self-disorders*) (troubles de la conscience de soi et de l'expérience subjective), sous-catégorie d'anomalies de l'expérience subjective, dans l'objectif de s'approcher davantage des plaintes réelles des patients (129).

Ils ont notamment étudié les troubles du sens de soi au moyen de l'EASE, avec l'hypothèse de retrouver des scores plus élevés dans le spectre schizophrénique parmi une population de patients avec une condition psychotique suspectée (première admission) (136).

Leurs résultats confirment l'hypothèse de départ et les données d'études précédentes en retrouvant des scores plus élevés à l'EASE pour les sujets cliniques (133) et pour les sujets



à haut risque génétique (129) de schizophrénie. De plus, il n'est pas retrouvé de différences significatives entre les sujets schizophrènes et les sujets schizotypiques, suggérant que les troubles du sens de soi sont une caractéristique-trait ou vulnérabilité.

Les scores à l'EASE étaient corrélés avec la psychopathologie globale et avec les dimensions de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*) (137) plus spécifiques de la schizophrénie, à savoir les dimensions positives et négatives et de retrait.

Cette étude confirme également que l'EASE est un instrument utile pour l'évaluation des troubles du sens de soi, avec des qualités psychométriques satisfaisantes, en particulier une bonne cohérence interne à travers les différents groupes diagnostiques.

L'EASE a également une fiabilité interjuge satisfaisante, malgré le fait qu'elle explore un domaine touchant au subjectif. Mais contrairement à l'échelle SPI-A, elle décrit davantage une vulnérabilité schizophrénique précoce et stable qu'un risque de transition aiguë.

En 2013, Kim et son équipe ont comparé les anomalies de l'expérience subjective chez des patients souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire et de dépression unipolaire au moyen du *Frankfurt Complain Questionnaire* (FCQ) (138). Ils concluent à une impossibilité de différencier clairement ces différents troubles sur la base des expériences subjectives mesurées par le FCQ.

Leurs résultats suggèrent que la sévérité des anomalies de l'expérience subjective mesurée avec le FCQ était élevée et similaire dans la schizophrénie et les troubles de l'humeur, et particulièrement dans le trouble dépressif.

Le questionnaire utilisé dans cette étude n'était pas validé et les auteurs critiquent leur travail en indiquant que leurs résultats nécessiteraient d'être répliqués au moyen d'échelles validées telles que la BSABS.

D'autre part, ils soulignent que les patients porteurs de troubles sévères, notamment les patients schizophrènes, ont également des difficultés à se penser et à penser les autres. Ces difficultés font références à des dysfonctionnements métacognitifs et de mentalisation, comme la difficulté à reconnaître et nommer les états psychiques ou les difficultés de mémoire autobiographique, qui fonde le sens de l'identité personnelle.

Kim (138) suggère ainsi de conduire des études comparant la mémoire autobiographique et la métacognition chez les patients schizophrènes et bipolaires.

La plupart des études sur les anomalies de l'expérience subjective ont porté sur la schizophrénie, et sur les troubles de l'humeur dans une moindre mesure.

Bien que les anomalies de l'expérience subjective soient considérées comme des caractéristiques fondamentales des troubles du spectre schizophrénique (et qu'elles soient proches des expériences psychotiques d'un point de vue phénoménologique), leur spécificité diagnostique n'a jusque-là pas pu être démontrée (138).

Les anomalies de l'expérience subjective retrouvées avec la BSABS discriminent de manière significative la schizophrénie en rémission du trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques en rémission (133).

Par rapport au sujet de notre travail, une capacité potentielle de discrimination des anomalies de l'expérience subjective en période prodromique ou au décours d'un épisode aigu nous semblerait hautement intéressante.

P.Conus, en 2010, soulevait déjà : « le travail de validation nécessaire pour mieux définir la spécificité de ce type de symptômes qui pourraient améliorer la capacité des cliniciens à différencier schizophrénie et troubles bipolaires dans une phase déjà précoce de la maladie » (23).

Comme pour d'autres domaines développés dans ce travail, certains auteurs pointent la nécessité de conduire des études prospectives avec des mesures quantitatives et qualitatives (138). Ainsi, certaines différences qualitatives ou quantitatives pourraient davantage se préciser entre trouble bipolaire et schizophrénie.

Sur un plan plus pratique, l'exploration des anomalies de l'expérience subjective se fait sur le mode d'un entretien semi-structuré et nécessite que le clinicien soit familier de l'EASE.

### **2.2.3 Les processus émotionnels comme endophénotypes candidats**

L'étude des processus émotionnels a récemment émergé comme un champ d'exploration dans le trouble bipolaire et la schizophrénie.

Ces deux troubles comportent une forte base héréditaire, et des études ont retrouvé des dysfonctionnements émotionnels chez des apparentés sains et des sujets à haut risque, suggérant ainsi que certains dysfonctionnements pourraient constituer des endophénotypes.

Dans le domaine de la reconnaissance des émotions faciales, des déficits ont été retrouvés chez les patients schizophrènes. Ces déficits apparaissent peu spécifiques car ils se retrouvent également dans les troubles bipolaires, les troubles dépressifs et l'autisme, mais de manière moins marquée et étendue.

Dans les troubles bipolaires, les troubles de la reconnaissance des émotions sont moins documentés, et ces troubles sont corrélés à la nature de l'épisode thymique (139).

Concernant l'étude du ressenti émotionnel, un défaut d'expression et un ressenti conservé, voire augmenté dans certains cas, sont relevés dans la schizophrénie.

Dans le trouble bipolaire, les résultats sont peu nombreux mais ils rejoignent ceux de la schizophrénie avec une augmentation du ressenti émotionnel. Par contre, à la différence de la schizophrénie, une hyperréactivité émotionnelle est suggérée en cas de stimuli considérés comme neutres (139).

Les premières études sur les fonctions émotionnelles indiquent un profil relativement similaire pour le trouble bipolaire et la schizophrénie, avec des troubles de la perception émotionnelle et une hyperréactivité émotionnelle. Ces résultats sont appuyés par des travaux en imagerie fonctionnelle qui retrouvent des anomalies communes aux deux troubles, et présentes durant leurs phases de stabilisation.

Dans certains cas, ces anomalies ont été mises en évidence chez des apparentés sains et des sujets à haut risque pour les deux troubles.

Il est ainsi suggéré que ces troubles émotionnels soient des endophénotypes communs aux troubles bipolaires et à la schizophrénie, étant donné que les modèles actuels soulignent un partage de vulnérabilité génétique entre ces deux troubles (139).

### **3. Marqueurs cognitifs**

De manière générale, les données de la littérature rendent compte de meilleures performances aux tests neurocognitifs chez les patients bipolaires comparativement aux patients schizophrènes.

Olivet et son équipe ont publié en 2013 une revue de la littérature (74) reprenant les données neurocognitives recensées dans des études de cohorte, des études familiales, de sujets à haut risque et dans des études portant sur le premier épisode maniaque.

Leur objectif était de voir s'il existait des prédicteurs cognitifs potentiels du trouble bipolaire. En ce qui concerne le quotient intellectuel, il n'apparaît pas pouvoir prédire le trouble bipolaire.

La plupart des études de cette revue ne retrouvent pas de déficit significatif du QI, que ce soit chez les sujets avant qu'ils ne développent un trouble bipolaire, chez les sujets à haut risque de trouble bipolaire du fait d'une histoire familiale de trouble bipolaire ou chez les sujets qui se situent dans les phases précoces du trouble.

Les résultats de certaines études suggèrent qu'un QI élevé pourrait prédire un trouble bipolaire. Les auteurs soulignent le contraste existant avec la schizophrénie où des déficits de QI sont retrouvés chez les sujets à haut risque de schizophrénie et dans les stades précoces du trouble.

Des domaines neurocognitifs plus spécifiques tels que la mémoire et les fonctions exécutives sont affectés dans le trouble bipolaire ; en phase aigüe mais aussi en phase d'euthymie. Des altérations de la mémoire et des fonctions exécutives sont également retrouvées dans la fratrie de patients bipolaires.

Les données issues de méta-analyses suggèrent que la mémoire verbale en particulier pourrait être l'endophénotype le plus valable pour le trouble bipolaire.

Selon les auteurs, les données de la littérature suggèrent que les déficits mnésiques et des fonctions exécutives sont sensibles pour distinguer les sujets à risque de trouble bipolaire des sujets contrôles sains. Cependant, il n'apparaît pas clairement de domaines spécifiques à l'identification de sujets à risque pour le trouble bipolaire par rapport aux sujets à risque pour d'autres troubles psychiatriques.

Un des problèmes identifiés par les auteurs dans l'identification de marqueurs cognitifs du trouble bipolaire est la présence d'un chevauchement génétique démontré entre trouble bipolaire et schizophrénie, de même que la présence de similitudes en terme de profils cognitifs chez les patients mais aussi chez les apparentés sains de ces deux groupes de patients.

Bien que les altérations de la mémoire verbale et des fonctions exécutives apparaissent comme les marqueurs cognitifs les plus prometteurs du trouble bipolaire, les auteurs

soulignent l'absence de spécificité de ces déficits pour le trouble bipolaire car ils sont fréquents chez les sujets atteints de schizophrénie et chez les sujets à haut risque de psychose en général.

Une autre limite à l'identification de marqueurs cognitifs du trouble bipolaire est l'hétérogénéité des déficits cognitifs et la variabilité des performances neurocognitives en fonction des individus atteints.

Les données de la littérature sont en faveur d'une moindre sévérité des déficits neurocognitifs chez les sujets atteints de trouble bipolaire par rapport aux sujets atteints de schizophrénie.

Néanmoins, Olvet et son équipe émettent l'hypothèse que ces données issues de scores moyens reflèteraient mal des niveaux variés de déficits et masqueraient l'identification de certains sous-groupes ayant un dysfonctionnement cognitif prononcé.

Un étude citée par les auteurs (140) rapporte une distribution bimodale pour les fonctions exécutives, avec un groupe de patients bipolaires ayant des performances comparables aux sujets contrôles et un groupe de patients bipolaires avec des performances comparables à celles d'individus atteints de schizophrénie.

D'autres études retrouvent des variations importantes en terme de sévérité des déficits cognitifs au sein de populations de patients bipolaires.

Dans une étude précédente (89), détaillée plus haut dans ce travail, les auteurs pointaient déjà une variabilité importante des performances neurocognitives au sein des sujets « pré-bipolaires ».

La présence de symptômes psychotiques au cours de l'évolution du trouble affecterait de manière négative les performances cognitives des individus bipolaires même au cours des périodes d'euthymie. En plus des performances globales, certains domaines cognitifs spécifiques apparaissent affectés par la psychose : la mémoire verbale, la mémoire de travail spatiale et les fonctions exécutives.

Selon les auteurs de cette revue, certaines données suggèrent qu'une présentation clinique plus proche du syndrome schizophrénique est associée à un déficit cognitif plus fréquent et plus sévère chez certains patients bipolaires. D'après eux des facteurs de risque spécifiques au trouble bipolaire psychotique, opposé au spectre bipolaire entier, devraient être pris en compte dans l'élaboration de modèles prédictifs.

Enfin, les auteurs concluent à une difficulté à employer des données neurocognitives afin de prédire une évolution bipolaire, du fait d'une grande hétérogénéité des performances neurocognitives.

Dans le trouble bipolaire, les dysfonctionnements cognitifs sont présents à la fois lors des épisodes thymiques et lors des périodes de rémission (85).

Les troubles cognitifs sont plus marqués chez les patients avec une histoire (personnelle) de symptômes psychotiques, d'épisodes maniaques plus nombreux et chez les patients bipolaires de type I (85).

#### **4. Considérations thérapeutiques pharmacologiques**

Il y a peu de données concernant la réponse au traitement comme aide au diagnostic.

Les manies induites par les antidépresseurs ont plus tendance à être dysphoriques qu'euphoriques (85).

Les antipsychotiques non atypiques sont associés à un risque plus marqué de dyskinésie aiguë et de symptomatologie extra-pyramidale chez les patients bipolaires (141).

La iatrogénie des neuroleptiques est évidente en cas d'erreur de diagnostic entre trouble bipolaire et trouble schizophrénique.

Dans les troubles bipolaires, l'utilisation d'un antipsychotique au long cours peut être à l'origine d'une symptomatologie négative secondaire, notamment une abrasion des affects, et entraver le pronostic fonctionnel (141).

Parmi les symptômes secondaires à la prescription de neuroleptiques, on peut citer :

- Une inertie motrice et une raideur
- Un vécu d'émoussement affectif pouvant aller jusqu'à une quasi athymormie
- Une sensation d'étrangeté et de modification du cours de la pensée
- Et un rôle dépressogène favorisant l'instabilité thymique.

Face à un premier épisode psychotique aigu avec symptomatologie thymique, il apparaît important de considérer le risque de signes iatrogènes du registre négatif (aboulie, anhédonie, baisse des capacités d'investissement intellectuel et affectif, baisse du désir sexuel) qui sont potentiellement responsables d'un tableau clinique schizophréniforme.

L'accent peut également être mis sur la difficulté du vécu d'effets sédatifs et de ralentissement trop importants, en décalage avec la persistance d'une tachypsychie, et qui peut être à l'origine de réactions anxieuses (comme cela semble avoir été le cas dans notre exemple clinique).

Dans le trouble bipolaire, l'utilisation d'antipsychotiques en général est associée à moins de rémissions et à des moins bons scores de fonctionnement évalués avec la *GAF* (Global Assessment of Functioning) (142). Les antipsychotiques peuvent également conduire à des symptômes dysphoriques et dépressifs (85,143).

Les effets péniblement ressentis jouent quant à eux un rôle indéniable en cas de mauvaise observance thérapeutique.

D'autre part, plusieurs données mentionnées par Conus *et al.* (85) indiquent l'absence de prescription de thymorégulateur dans une grande partie des cas de premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques et d'une prescription d'antipsychotiques très fréquente (75 à 100% des cas). Les auteurs font également état d'un arrêt fréquent des traitements thymorégulateurs après 6 mois et d'une prescription fréquente d'antipsychotiques après 6 mois (25 à 40% des cas) et après 24 mois (15 à 17% des cas).

Une étude menée par Zarate *et al.*, citée par Conus (85), ne retrouve pas de différence concernant la prescription d'antipsychotiques en fonction de la présence ou non de caractéristiques psychotiques (143).

On peut ainsi constater un décalage entre les recommandations et la pratique clinique (141) puisque dans le traitement des troubles bipolaires, l'American Psychiatric Association (*APA*) (144), recommande la poursuite des thymorégulateurs (lithium ou acide valproïque) pendant au moins 6 mois après un épisode maniaque unique et 18 mois chez les enfants et les adolescents.

Or dans le trouble bipolaire, l'introduction précoce d'un traitement thymorégulateur est associé à :

- une meilleure réponse thérapeutique
- à un meilleur pronostic (31)

Les pharmacothérapies sont plus efficaces lors d'une instauration précoce dans l'histoire de la maladie et peuvent prévenir certaines altérations neurostructurales et neurocognitives (31). D'autres données indiquent que les thymorégulateurs ont une fonction primaire de neuroprotection.

Certaines données récentes ont néanmoins établi la supériorité des associations thérapeutiques pharmacologiques avec le lithium ou l'acide valproïque et un antipsychotique atypique dans le traitement des phases maniaques (145).

Certaines recommandations internationales réservent ces associations aux manies d'intensité sévère. Selon les recommandations de l'APA, les antipsychotiques ne devraient être utilisés, en association avec le lithium ou l'acide valproïque, qu'en cas de manie aiguë avec caractéristiques psychotiques ou dans les épisodes maniaques ou mixtes particulièrement sévères. Le CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety treatments*) et l'ISBD (*International Society for Bipolar Disorders*) préconisent la bithérapie par lithium ou acide valproïque et un antipsychotique atypique parmi les stratégies de première ligne sans précision sur la sévérité de l'épisode (146).

Dans le traitement des phases maniaques, la monothérapie n'apparaît pas souvent suffisante pour obtenir une réduction significative des symptômes et les patients bénéficient en grande partie de plusieurs agents anti-maniaques (145).

Certaines études (145) montrent l'intérêt des associations (antipsychotique atypique et thymorégulateur) sur du moyen terme (1 à 2 ans généralement) car elles augmentent le délai de récurrence thymique (dépressive et maniaque) en comparaison avec un thymorégulateur en monothérapie. Mais ces associations sont responsables d'une moins bonne tolérance et d'effets secondaires plus importants.

L'attitude thérapeutique et notamment le choix des molécules pharmacologiques dépend du profil clinique, avec une importance de la prise en compte de la polarité prédominante (plus fréquemment maniaque en cas de premier épisode maniaque comme développé au début de ce travail).



Cependant, au décours du premier épisode, la moins bonne tolérance des associations invite à privilégier une monothérapie (141).

Etant donné que l'adhésion au traitement est généralement faible au décours du premier épisode maniaque, on peut penser que favoriser une monothérapie est une attitude plus adaptée, de même qu'elle favorise une psychoéducation plus adaptée.

Les recommandations sont claires concernant l'arrêt des traitements antidépresseurs en première ligne. Elles le sont moins en ce qui concerne le choix des molécules en fonction de profils cliniques très hétérogènes. Des algorithmes thérapeutiques aspécifiques se basent essentiellement sur le type de polarité présent lors de la décision thérapeutique ou sur le profil évolutif des troubles (31).

En plus du profil évolutif du trouble, il apparaît important de prendre en compte les comorbidités associées, et ce dans un objectif de prise en charge plus personnalisée.

## **5. Conclusion du chapitre 3**

Les données concernant la thérapeutique médicamenteuse des premiers épisodes maniaques (et le potentiel iatrogène des antipsychotiques) ont surtout comme conséquences de souligner l'intérêt d'un diagnostic différentiel précoce avec la schizophrénie.

Si face à un épisode maniaque, la prescription d'un neuroleptique s'est avérée nécessaire en aigu, il apparaît important de se poser la question de la poursuite et de la durée d'un tel traitement en cas d'arguments cliniques compatibles avec un diagnostic de trouble bipolaire.

## **Chapitre 4 : Conclusion**

### **Vignette clinique**

#### **Evolution après l'hospitalisation**

Suite au travail institutionnel et grâce au soutien de la famille, le patient s'est inscrit dans une démarche de soin. Il a accepté de poursuivre les traitements et de venir en consultation régulièrement. Il a également décidé de ne plus consommer de toxiques. L'absence de symptomatologie résiduelle nous a encouragé à diminuer rapidement les sédatifs et l'olanzapine jusqu'à obtenir une monothérapie par sels de lithium. Un travail psychothérapeutique autour du décès de sa mère a d'ailleurs été possible suite à la diminution de la sédation.

Malgré quelques tremblements des membres supérieurs et une diminution de sa « vivacité d'esprit », le patient a accepté la poursuite du traitement pendant au moins 2 ans. Il s'est inscrit dans un BTS par alternance.

Deux ans après le déclenchement des troubles, le patient est toujours suivi de façon biannuelle. Il a obtenu son BTS et obtenu un CDI. Au cours des derniers mois, le patient s'est retrouvé sans traitement car il avait perdu son ordonnance. Il a donc décidé de l'arrêter définitivement. Au bout d'un mois, il dit avoir senti une baisse de son humeur et une altération de ses facultés de concentration. De lui-même, il a alors contacté son médecin généraliste pour reprendre le traitement rapidement.

En début de prise en charge, le tableau clinique était celui d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques, avec prise en compte de la labilité affective comme caractéristique de l'humeur maniaque.

L'anamnèse avait permis de retrouver une bonne adaptation prémorbide avec toutefois des éléments pouvant orienter vers un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

L'anamnèse évoquait également un tempérament de base hyperthymique avec un besoin de durée de sommeil limitée depuis la préadolescence.

Il n'était pas retrouvé de symptomatologie dépressive ou négative sur les derniers mois.

La présence d'un voyage sur les 3 derniers mois précédent l'hospitalisation avait limité le recueil anamnestique de l'histoire de la maladie et du mode d'apparition des signes.

### **Questionnements thérapeutiques**

En ce qui concerne la prise en charge pharmacologique, au vu de la bonne évolution de cet épisode, nous sommes confortés par la décision d'utilisation des sels de lithium en monothérapie pour le traitement de maintenance. Néanmoins, certains de nos confrères auraient sans doute, et nous les comprenons, utilisé un neuroleptique atypique en traitement aigu et de maintenance.

Les éléments recueillis lors de l'anamnèse nous ont semblé constituer un faisceau d'indices cliniques solides en faveur d'un trouble bipolaire de l'humeur, et ce malgré une symptomatologie psychotique marquée et évoluant sur plusieurs semaines.

### **Conclusion**

Si devant un premier épisode psychotique a été souligné l'intérêt de garder une attitude diagnostique prudente et d'observation attentive de l'évolution, plusieurs éléments pronostics encouragent à une prise en charge la plus précoce possible et adaptée au trouble en question (en termes d'information du patient et de sa famille, de chimiothérapie et de psychoéducation).

Comme nous l'avons vu à travers ce travail, la clinique des états maniaques est polymorphe et hétérogène et s'accompagne souvent d'une symptomatologie psychotique, pouvant comporter des symptômes schneidériens de premier rang.

De ce fait, les états maniaques peuvent fréquemment prendre la forme d'états psychotiques aigus et la question du diagnostic différentiel avec un trouble schizophrénique est souvent soulevée en pratique clinique quotidienne.

La schizophrénie et le trouble bipolaire ont plusieurs points communs : la prévalence dans leurs formes « pures », le début chez l'adulte jeune, un risque suicidaire élevé, un polymorphisme des symptômes et un partage de caractéristiques génétiques.

Si le terme psychose maniaco-dépressive a été remplacé par celui de trouble bipolaire, la conception dichotomique de Kraepelin semble remise en cause. En effet, les données actuelles plaident en faveur d'un continuum schizophrénie-troubles bipolaires, sans pour autant que les prises en charge ne soient comparables.

Des études complémentaires apparaissent nécessaires pour identifier les points communs et les spécificités cliniques et neurobiologiques des deux troubles.

Ces dernières années, les travaux de recherche se sont intéressés au diagnostic précoce et aux signes prodromiques de la schizophrénie, ainsi qu'aux « états mentaux à risque » c'est-à-dire aux sujets à risque de développer une psychose.

Les travaux dans le domaine des prodromes du trouble bipolaire ne permettent pas de faire la distinction avec les signes prodromiques de la schizophrénie.

De plus, si la démarche diagnostique en psychiatrie se base essentiellement sur le diagnostic différentiel, la clinique différentielle se heurte aux différences méthodologiques des différents travaux et aux faibles effectifs dans la plupart des études.

C'est la clinique, et au sein de la clinique, l'analyse de la symptomatologie négative et des troubles du cours de la pensée qui apparaissent actuellement plus à même de distinguer la schizophrénie ou les troubles schizoaffectifs de la manie psychotique non congruente ou de la manie mixte.

Néanmoins, d'autres caractéristiques cliniques, telles que le tempérament, ont fourni des arguments en faveur d'une prédictibilité. La prise en compte des données tempéramentales apparaît être un élément d'orientation hautement intéressant mais il n'existe pas à l'heure actuelle de données sur les tempéraments affectifs au sein des troubles de la schizophrénie et qui permettraient une comparaison avec le trouble bipolaire.

C'est ainsi par l'anamnèse, avec le recueil longitudinal des données prémorbides, prodromiques et tempéramentales que se constitue le faisceau d'argument qui pourra guider vers un diagnostic de trouble bipolaire.

En pratique, au décours d'un premier épisode psychotique aigu, l'utilisation d'un outil tel que le *Mood Disorder Questionnaire* nous apparaît hautement intéressante pour l'orientation diagnostique.

D'autre part, la méthode employée pour l'étude des sujets à risque pour la psychose a déjà établi une sensibilité pour différencier les sujets « pré-bipolaires » des individus sains.

Les outils utilisés lors de l'évaluation des états mentaux à risque n'intègrent pas les mesures qui apparaissent plus à même de suspecter un trouble bipolaire : échelles de tempérament affectif et indices de bipolarité face à un épisode dépressif.

En conclusion de ce travail de thèse, nous proposons que ces mesures soient intégrées lors de la période d'observation des sujets « à risque de psychose ». Cette période d'observation étant une période privilégiée pour le recueil d'éléments diagnostiques « au plus tôt », elle peut représenter une occasion de prévenir le devenir de ces sujets.

## Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée : troubles bipolaires. Guide-Affection de longue durée. Saint-Denis-la-Plaine : HAS, 2009.
2. Scott J, Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale*. 2011 Dec;37 Suppl 3:S173–5.
3. Harris E, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders : a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997 ; 170 : 205-8.
4. Metzger JY. Questions autour de la place des premiers épisodes psychotiques par rapport aux troubles bipolaires. *Annales Médico Psychologiques* 2006; 164:324–328.
5. Besnier N, Fakra E, Kaladjian A, Adida M, Maurel M, Azorin JM : Premier épisode dépressif d'un trouble bipolaire, aspects cliniques et pronostiques, *l'Encéphale* (2010) : 18-22.
6. Thomas P. Schizophrénie et troubles bipolaires: les dimensions cliniques, *L'Encéphale*. 2009 Oct;35 Suppl 5:S142–5.
7. American Psychiatric Association. DSM-IV-R. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson, 2003.
8. Organisation Mondiale de la Santé. Classification Internationale des Maladies. Dixième révision. Chapitre V (F) : Troubles mentaux et Troubles du comportement. Traduction de l'anglais coordonnée par Pull CB. Paris : Masson, 1993.
9. Akiskal HS, Pinto O. THE EVOLVING BIPOLAR SPECTRUM: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999 Sep 1;22(3):517–34.
10. American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : 2013.

11. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2009 décembre;167(10):793–5.
12. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:1336146.
13. Hirschfeld RMA, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M, et al. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):178–80.
14. Rouillon F, Gasquet I, Garay R-P, Lancrenon S. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale : enquête Bipolact Impact. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2009 Oct;167(8):611–5.
15. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000 Sep 15;48(6):445–57.
16. Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry.* 2000 Jan;41(1):13–8.
17. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, et al. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord.* 2009 Feb;11(1):82–8.
18. Kaladjian A, Fakra E, Adida M, Besnier N, Maurel M, Azorin J-M. Polarité maniaque du premier épisode d'un trouble bipolaire: aspects cliniques et pronostiques. *L'Encéphale.* 2010 Jan;36 Suppl 1:S13–7.

19. Tohen M, Vieta E, Gonzalez-Pinto A, Reed C, Lin D, European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Advisory Board. Baseline Characteristics and Outcomes in Patients With First Episode or Multiple Episodes of Acute Mania. *J Clin Psychiatry*. 2010 Mar 15;71(03):255–61.
20. Kassem L, Lopez V, Hedeker D, Steele J, Zandi P, Bipolar Disorder Consortium NIMH Genetics Initiative, et al. Familiarity of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Oct;163(10):1754–9.
21. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Correlates of first-episode polarity in a French cohort of 1089 bipolar I disorder patients: role of temperaments and triggering events. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):39–46.
22. Falret JP. Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'hospice de la Salpêtrière. Première partie. Symptomatologie Générale des maladies mentales. Paris : J.-B Baillière ; 1854.
23. Conus P. Premier épisode thymique : cas particulier de l'intervention dans la phase précoce des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2010 Mar;36, Supplement 3:S71–6.
24. Lempérière T, Féline A, Adès J, Hardy P, Rouillon F. Psychiatrie de l'adulte. Édition : 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2006. 555 p.
25. González-Pinto A, AnaMosquera, FernandoGómez, Cristina González. Epidemiology, Diagnosis and Management of Mixed Mania. *CNS Drugs*. 2007 juin;21(8):611.
26. Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M: Les troubles bipolaires. Paris: Lavoisier; 2014, 620p.
27. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Oxford University Press, USA; 2007. 2193 p.



28. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*. 1998 Sep 1;50(2-3):187-201.
29. Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jan;55(1):27-32.
30. Hantouche EG, Azorin J-M, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S, Allilaire J-F, Akiskal HS. Caractérisation de la manie dans la cohorte nationale de 1 090 patients de l'étude « EPIMAN-II-Mille » : fréquence des sous-types cliniques, début et errances diagnostiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2003 juillet;161(5):359-66.
31. Geoffroy PA, Etain B, Leboyer M, Bellivier F. Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2012 Sep;170(7):502-9.
32. Lin P-I, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):240-6.
33. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2004 May 1;55(9):875-81.
34. Da Fonseca D, Fakra E. Phase prémorbide du trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 2010 Jan;36, Supplement 1:S3-7.
35. Conus P, Berk M, McGorry PD. Pharmacological treatment in the early phase of bipolar disorders: what stage are we at? *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Mar;40(3):199-207.
36. Lecardeur L, Benarous X, Milhiet V, Consoli A, Cohen D. Prise en charge du trouble bipolaire de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. *L'Encéphale*. 2014 avril;40(2):143-53.

37. Carlson GA, Goodwin FK. The stage of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry*, 1973, 28 : 221-228.
38. Gorwood P, LeStrat Y, Wohl M. Comorbidité addictive des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2008 juin;34, Supplement 4:S138–42.
39. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of dsm-iv alcohol abuse and dependence in the united states: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 juillet;64(7):830–42.
40. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. 2005 Apr;7(2):119–25.
41. Gorwood P. Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 2004 avril;30(2):182–93.
42. Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. Alcoholism and drug abuse in three groups--bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2-3):81–9.
43. Fakra E, Kaladjian A, Da Fonseca D, Maurel M, Adida M, Besnier N, et al. Phase prodromale du trouble bipolaire. *L'Encéphale*. 2010 Jan;36, Supplement 1:S8–12.
44. Cazard F, Ferreri F. Troubles bipolaires et troubles anxieux comorbides : impact pronostique et enjeux thérapeutiques. *L'Encéphale*. 2013 février;39(1):66–74.
45. MacKinnon DF, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic–panic connection? *Bipolar Disord*. 2006 décembre;8(6):648–64.
46. Perugi G, Toni C, Maremmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madia A, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. *J Affect Disord*. 2012 Jan;136(1-2):e41–9.

47. Hamdani N, Gorwood P. Les hypothèses étiopathogéniques des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2006 août;32(4, Part 2):519–25.
48. Henin A, Biederman J, Mick E, Hirshfeld-Becker DR, Sachs GS, Wu Y, et al. Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1-3):51–7.
49. Larsson H, Ryden E, Boman M, Langstrom N, Lichtenstein P, Landen M. Does attention deficit hyperactivity disorder share etiologic factors with bipolar disorder and schizophrenia? *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2013 Aug;203:103–6.
50. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Zandío M, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. The meaning of childhood attention-deficit hyperactivity symptoms in patients with a first-episode of schizophrenia-spectrum psychosis. *Schizophr Res*. 2011 Mar;126(1–3):28–35.
51. Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1–2):7–18.
52. Canuso CM, Bossie CA, Zhu Y, Youssef E, Dunner DL. Psychotic symptoms in patients with bipolar mania. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):164–9.
53. Taylor M, Bressan RA, Pan Neto P, Brietzke E. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. 2011 Oct;33 Suppl 2:s197–212.
54. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. L'évaluation cognitive permet-elle de distinguer la schizophrénie du trouble bipolaire ? *L'Encéphale*. 2009 avril;35(2):139–45.
55. Lay B, Schmidt MH, Blanz B. Course of adolescent psychotic disorder with schizoaffective episodes. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Mar;6(1):32–41.
56. McGorry P. A treatment-relevant classification of psychotic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 1995 Dec;29(4):555–8.

57. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa H-MK, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):458–66.
58. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa H-MK, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA, et al. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb;72(2):183–93.
59. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1998 Jan;186(1):17–23.
60. Whitty P, Clarke M, McTigue O, Browne S, Gervin M, Kamali M, et al. Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1–3):110–7.
61. Pope MA, Joober R, Malla AK. Diagnostic stability of first-episode psychotic disorders and persistence of comorbid psychiatric disorders over 1 year. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2013 Oct;58(10):588–94.
62. Kim JS, Baek JH, Choi JS, Lee D, Kwon JS, Hong KS. Diagnostic stability of first-episode psychosis and predictors of diagnostic shift from non-affective psychosis to bipolar disorder : a retrospective evaluation after recurrence. *Psychiatry Res*. 2011 Jun 30;188(1):29-33.
63. Conus P, Abdel-Baki A, Harrigan S, Lambert M, McGorry PD. Schneiderian first rank symptoms predict poor outcome within first episode manic psychosis. *J Affect Disord*. 2004 Sep;81(3):259–68.
64. Azorin J-MA, H.Akiskal, K.Hantouche, E.Châtenet-Duchêne, L.Gury, C.Lancrenon, S. Is psychosis in DSM-IV mania due to severity? The relevance of selected demographic and comorbid social-phobic features. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):29–34.

65. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, Ezcurra J, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 1998 juillet;50(1):41–4.
66. Arrasate M, González-Ortega I, Alberich S, Gutierrez M, Martínez-Cengotitabengoa M, Mosquera F, et al. Affective dimensions as a diagnostic tool for bipolar disorder in first psychotic episodes. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2014 Sep;29(7):424–30.
67. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry.* 2011 Apr;52(2):126–31.
68. Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode Schizophrenia: I. Early Course Parameters. *Schizophr Bull.* 1996 Jan 1;22(2):241–56.
69. Le Galudec M. Les prodromes de la schizophrénie : d’une revue de la littérature à la mise en place d’une consultation spécialisée. Thèse de médecine. Université de Bretagne Occidentale; 2009, 139 p.
70. Scott J. Book Review. *N Engl J Med.* 2007 décembre;357(23):2414–5.
71. Howes OD, Falkenberg I. Early detection and intervention in bipolar affective disorder: targeting the development of the disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec;13(6):493–9.
72. Germain C, Petitjean F. Schizophrénies débutantes : Formes à début insidieux, prodromes. Mise en place de consultations de dépistage précoce. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2004 juillet;162(6):483–7.
73. Delamillieure P, Couleau M, Dollfus S. Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2009 février;167(1):79–85.

74. Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. *Cognit Neuropsychiatry*. 2013;18(1-2):129–45.
75. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May;59(5):449–56.
76. Cannon M, Jones P, Gilvarry C, Rifkin L, McKenzie K, Foerster A, et al. Premorbid Social Functioning in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Similarities and Differences. *Am J Psychiatry*. 1997 Nov 1;154(11):1544–50.
77. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Munk-Jørgensen P, Hambrecht M, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998 Aug;33(8):380–6.
78. Häfner H. Onset and early course as determinants of the further course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(407):44–8.
79. Le Galudec M, Sauder C, Stephan F, Robin G, Walter M. La bouffée délirante aiguë au début de la schizophrénie. *Soins Psychiatr*. 2014 Mar;35(291):16–20.
80. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):353–70.
81. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994 Aug;31(4):281–94.
82. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder *J Clin Psychiatry* 2003; 64:161-174.

83. Banayan M, Papetti F, Palazzolo J, Pringuey D, Darcourt G. Conscience du trouble chez les sujets bipolaires euthymiques: étude transversale comparative réalisée sur 60 patients. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2007 May;165(4):247–53.
84. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000 Oct;39(10):1245–52.
85. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Nov;9(7):671–8.
86. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord.* 2004 Aug;6(4):305–13.
87. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM, Richter JJ, Auther AM, Smith CW, et al. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull.* 2007 May;33(3):703–14.
88. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Findling RL, Speer AM, et al. Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord.* 2003 Oct;77(1):71–8.
89. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res.* 2010 Oct;123(1):59–63.
90. Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD, et al. The proximal prodrome to first episode mania--a new target for early intervention. *Bipolar Disord.* 2008 Jul;10(5):555–65.
91. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2010 Oct;126(1–2):1–13.

92. Conus P, Ward J, Lucas N, Cotton S, Yung AR, Berk M, et al. Characterisation of the prodrome to a first episode of psychotic mania: results of a retrospective study. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):341–5.
93. Correll CU, Penzner JB, Lencz T, Auther A, Smith CW, Malhotra AK, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):324–38.
94. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 1999;70(4):273–87.
95. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2011 Aug;41(8):1567–77.
96. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand*. 2003 Oct 1;108:15–9.
97. Rucklidge JJ. Retrospective parent report of psychiatric histories: do checklists reveal specific prodromal indicators for postpubertal-onset pediatric bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2008 Feb;10(1):56–66.
98. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell’Olio M, et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Dec;39(11-12):964–71.
99. Leopold K, Ratzer S, Correll CU, Rottmann-Wolf M, Pfeiffer S, Ritter P, et al. Characteristics, symptomatology and naturalistic treatment in individuals at-risk for bipolar disorders: baseline results in the first 180 help-seeking individuals assessed at the Dresden high-risk project. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152-154:427–33.
100. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, et al. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*. 2002 May;159(5):863–5.



101. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord.* 2014 Aug;16(5):478–92.
102. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord.* 2012 Sep;140(1):82–91.
103. Teyssier J-R. Prodromes de la schizophrénie: consensus ou confusion ? *L'Encéphale.* 2013 May;39 Suppl 1:S1–7.
104. Geoffroy PA, Leboyer M, Scott J. Prédire le trouble bipolaire: que pouvons-nous apprendre des études prospectives de cohortes? *L'Encephale.* 2013 Oct 3;
105. Bauer M, Juckel G, Correll CU, Leopold K, Pfennig A. Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Nov;258 Suppl 5:50–4.
106. Walter M, Genest P. Les complications du trouble bipolaire. *L'Encéphale.* 2006 août;32(4, Part 2):515–8.
107. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord.* 2010 Dec;127(1-3):316–20.
108. Gassab L, Mechri A, Bacha M, Gaddour N, Gaha L. Tempéraments affectifs dans les troubles bipolaires et unipolaires: comparaison des profils tempéramentaux et relation avec les caractéristiques cliniques. *L'Encéphale.* 2008 Oct;34(5):477–82.
109. Hantouche E. Les tempéraments affectifs : L'architecture naturelle de nos émotions. Paris: Josette Lyon; 2014. 380 p.
110. Van Den Bulke D, Henry C. Intérêt de l'analyse du tempérament chez les sujets bipolaires. *L'Encéphale.* 2005 avril;31(2):207–11.

111. Walsh MA, Royal AM, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. The association of affective temperaments with impairment and psychopathology in a young adult sample. *J Affect Disord.* 2012 Dec 10;141(2-3):373–81.
112. Chiaroni P, Hantouche E-G, Gouvernet J, Azorin J-M, Akiskal HS. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1–2):135–45.
113. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z, Alkan M, Akiskal H. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):127–33.
114. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P, Lancrenon S, Bayart D, Akiskal HS. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):181–9.
115. Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1–2):147–51.
116. Azorin J-M, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. Baseline and prodromal characteristics of first- versus multiple-episode mania in a French cohort of bipolar patients. *Eur Psychiatry.* 2012 Nov;27(8):557–62.
117. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H, Bourgeois ML, Leboyer M. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord.* 1999 Dec;56(2-3):103–8.
118. Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord.* 2006 Dec;96(3):225–32.

119. Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):45–52.
120. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):3–16.
121. DeGeorge DP, Walsh MA, Barrantes-Vidal N, Kwapil TR. A three-year longitudinal study of affective temperaments and risk for psychopathology. *J Affect Disord.* 2014 Aug;164:94–100.
122. Cermolacce M, Fakra E, Belzeaux R, Adida M, Azorin J-M. Endophénotypes schizophréniques et bipolaires : le point de vue de la clinique. *L'Encéphale.* 2012 décembre;38, Supplement 3:S57–61.
123. Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 2004 Jun;80(2-3):221–30.
124. Elkhazen C, Chauchot F, Canceil O, Krebs M-O, Baylé F-J. Les symptômes prodromiques de la schizophrénie. *L'Encéphale.* 2003 Dec;29(6):469–77.
125. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Nov;36(6):1089–104.
126. Zhao Q, Ma Y, Lui SSY, Liu W, Xu T, Yu X, et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 juin;43:72–8.
127. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Adult psychosis, common childhood infections and neurological soft signs in a national birth cohort. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2002 Nov;181:387–92.
128. Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull.* 2009 Jan;35(1):5–8.

129. Raballo A, Saebye D, Parnas J. Looking at the Schizophrenia Spectrum Through the Prism of Self-disorders: An Empirical Study. *Schizophr Bull.* 2011 Mar;37(2):344-51.
130. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen. Berlin : Springer, 1987.
131. Schultze-Lutter, 2007, The Schizophrenia Proneness Instrument (SPI-A). Rome, Italy : Giovanni Fioriti Editore ; 2007.
132. Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. *Psychopathology.* 2005 Oct;38(5):236–58.
133. Parnas J, Handest P, Saebye D, Jansson L. Anomalies of subjective experience in schizophrenia and psychotic bipolar illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Aug;108(2):126–33.
134. Nelson B, Thompson A, Yung AR. Basic self-disturbance predicts psychosis onset in the ultra high risk for psychosis “prodromal” population. *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1277–87.
135. Parnas J, Raballo A, Handest P, Jansson L, Vollmer-Larsen A, Saebye D. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* 2011 Oct;10(3):200–4.
136. Raballo A, Parnas J. Examination of anomalous self-experience: initial study of the structure of self-disorders in schizophrenia spectrum. *J Nerv Ment Dis.* 2012 Jul;200(7):577–83.
137. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):59-67.
138. Kim J-H, Lee J-H, Lee J. Anomalous subjective experiences in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression. *Compr Psychiatry.* 2013 Jul;54(5):447–53.

139. Fakra E, Dubois M, Adida M, Corr ard N, Kaladjian A, Mazzola P, et al. Les endophénotypes émotionnels dans les troubles bipolaires et la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2012 Dec;38 Suppl 3:S93–7.
140. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2004 Oct 15;56(8):560–9.
141. Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque: synthèse critique des recommandations internationales. *L'Encéphale*. 2014 Sep;40(4):330–7.
142. Craig TJ, Grossman S, Mojtabai R, Gibson PJ, Lavelle J, Carlson GA, et al. Medication use patterns and 2-year outcome in first-admission bipolar disorder with psychotic features. *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):406–15.
143. Zarate CA, Tohen M. Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-month longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jan;61(1):33–8.
144. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002 Apr;159(4 Suppl):1–50.
145. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Dec;18(12):957–64.
146. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009 May;11(3):225–55.

**UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé**

\*\*\*\*\*

**AUTORISATION D'IMPRIMER**

\*\*\*\*

Présentée par Monsieur le Professeur : Michel WALTER-----

Titre de la thèse (en MAJUSCULES) : PREMIER EPISODE MANIAQUE AVEC  
CARACTERISTIQUES PSYCHOTIQUES : REVUE DES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN  
TROUBLE BIPOLAIRE-----  
-----  
-----  
-----  
-----

**ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE**

**OUI**

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame / Monsieur : SAUDER Charlotte-----

Interne en DES de : PSYCHIATRIE-----

Fait à BREST, le 15 décembre 2014

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le **16 DEC. 2014**

Le Directeur de l'UER Médecine,  
  
**Pr Christian BERTHOU**



Le(a) Président(e) du Jury de Thèse,



SAUDER (Charlotte) – **Premier épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques : revue des arguments en faveur d'un trouble bipolaire**  
Th. : Méd. : BREST 2015

**RESUME :**

Après avoir présenté les formes cliniques des états maniaques, l'auteur présentera les difficultés diagnostiques entre trouble bipolaire et schizophrénie lors d'un premier épisode psychotique.

Ensuite seront présentées les données disponibles concernant les prodromes du trouble bipolaire. Enfin, l'auteur détaillera les marqueurs cliniques en faveur d'un trouble bipolaire et qui permettent d'aider au diagnostic différentiel avec la schizophrénie, dans un objectif d'identification précoce du trouble bipolaire.

**MOTS CLES :**

EPISODE MANIAQUE PSYCHOTIQUE - TROUBLE BIPOLAIRE - PRODROMES  
IDENTIFICATION PRECOCE - SCHIZOPHRENIE

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur M. WALTER

Membres : Monsieur le Professeur M. BOTBOL  
Monsieur le Docteur B. CHIRON  
Monsieur le Docteur M. LE GALUDEC  
Monsieur le Docteur F. STEPHAN

**DATE DE SOUTENANCE :**

5 janvier 2015