

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2010

N° 121

**THESE**

pour le

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

(médecine générale)

par

*Nolwenn HEAULME*

*née le 16 novembre 1965 à Strasbourg*

---

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2010

---

**APPORT DE LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE  
A PROPOS D'UN CAS DE TROUBLE BIPOLAIRE A CYCLES RAPIDES**

---

**Président** : Monsieur le Professeur J.-M. VANELLE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur J.-M. VANELLE

*« Tout enfant, j'ai senti dans mon cœur deux sentiments contradictoires,  
l'horreur de la vie et l'extase de la vie »*

Charles Baudelaire, 1864

# Sommaire

INTRODUCTION.....8

CAS CLINIQUE.....9

- I. Présentation.....9
- II. Discussion.....22
  - 1. Clinique.....22
  - 2. Thérapeutique.....26
- III. Conclusion.....29

## LE TROUBLE BIPOLAIRE A CYCLES RAPIDES

- I. Définition.....31
  - 1. Définition du trouble bipolaire à cycle rapide.....31
  - 2. Qu'est-ce que le trouble bipolaire ?.....32
- II. Histoire.....32
  - 1. Introduction.....32
  - 2. Histoire du trouble bipolaire à cycles rapides.....33
- III. Epidémiologie.....39
  - 1. Prévalence.....39
  - 2. Incidence.....39
  - 3. Age de début.....39
  - 4. Répartition selon le sexe.....40
  - 5. Mortalité.....40
  - 6. Morbidité.....41

IV.	Classification.....	42
1.	Introduction.....	42
2.	Classification du DSM-IV.....	42
3.	Classification de la CIM-10.....	43
4.	Spectre bipolaire.....	43
V.	Clinique du trouble bipolaire à cycles rapides.....	44
1.	Caractéristiques cliniques.....	44
2.	Caractéristiques évolutives.....	46
3.	Principales formes cliniques du trouble bipolaire.....	48
4.	Facteurs de risque du trouble bipolaire à cycles rapides.....	49
5.	Diagnostic différentiel.....	50
6.	Aspects pronostiques.....	53
7.	Les complications.....	55
8.	Etiopathogénie du trouble bipolaire à cycles rapides.....	57
9.	Conclusion.....	60
VI.	Traitement du trouble bipolaire à cycles rapides.....	61
1.	Généralités.....	61
2.	Premières mesures.....	61
3.	Traitements médicamenteux.....	62
4.	Stratégies thérapeutiques.....	69
5.	Conclusion.....	74
	<b>LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE.....</b>	<b>75</b>
I.	Présentation de la clozapine.....	75
1.	Histoire.....	75
2.	Pharmacologie.....	78
3.	Clozapine chef de file des molécules atypiques.....	89
4.	La clozapine en pratique.....	90
5.	Autres perspectives cliniques.....	102
II.	Indication de la clozapine dans le trouble bipolaire.....	105
1.	Généralités.....	105
2.	Clozapine dans le traitement curatif des accès maniaques.....	107
3.	Clozapine dans le traitement curatif des accès dépressifs.....	109
4.	Clozapine et suicidalité.....	111

5. Clozapine dans le traitement curatif des états mixtes.....	114
6. Clozapine dans le traitement des cycles rapides.....	115
7. Clozapine dans l e traitements d’entretien.....	118
8. Facteurs prédictifs d’une bonne réponse à la clozapine.....	121
9. Place de la clozapine dans les recommandations internationales.....	122
10. Posologie dans le trouble bipolaire.....	122
11. Clozapine en association ou en traitement adjuvant.....	123
12. Comparaison de la réponse à la clozapine entre trouble bipolaire et schizophrénie.....	124
13. La clozapine est-elle un agent thymorégulateur ?.....	126
14. Conclusion.....	126
CONCLUSION.....	128
BIBLIOGRAPHIE.....	130

# INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est une maladie fréquente, lourde de conséquences sur le plan personnel, familial et professionnel. On a longtemps pensé qu'il se résumait à la récurrence plus ou moins fréquente d'accès thymiques maniaques ou dépressifs. Les phases intercritiques ne sont cependant pas indemnes de symptomatologie résiduelle invalidante, notamment dépressive, aboutissant parfois à la prescription inappropriée ou prolongée d'antidépresseurs. Le risque est alors l'évolution vers une forme à cycles rapides compliquant lourdement le pronostic et le traitement de la maladie. Cette forme peut également émailler l'évolution naturelle du trouble bipolaire et là encore être source de résistance aux traitements. De nombreuses études ont tenté de déterminer les caractéristiques de cette forme que certains considèrent comme un sous-type clinique à part entière. Les difficultés de sa prise en charge soulèvent encore bien des questions.

La clozapine, antipsychotique atypique réintroduit sur le marché en 1991, a prouvé son efficacité dans le traitement de la schizophrénie résistante. De nombreuses études ont également émis l'hypothèse d'une action dans le trouble bipolaire à cycles rapides comme dans les autres formes aggravées de ce trouble. Cet effet serait de plus, pour certains auteurs, supérieur à celui observé dans la schizophrénie. Après être quasiment tombé dans l'oubli, cet agent aux propriétés antipsychotiques particulières en raison de l'absence d'effets collatéraux extrapyramidaux, reste au centre de l'intérêt des chercheurs. Sa prescription est cependant soumise à une procédure stricte en raison d'effets secondaires hématologiques potentiellement létaux.

Nous rapporterons le cas de Pascal, longuement hospitalisé pour l'aggravation d'un trouble bipolaire vers une forme à cycles rapides pour lequel l'introduction d'un traitement par clozapine a permis une spectaculaire amélioration. La lourdeur de la pathologie et les échecs successifs des traitements administrés nous ont amené à nous interroger sur les alternatives thérapeutiques proposées. Nous relèverons les principales caractéristiques cliniques du trouble bipolaire à cycles rapides et exposerons dans un second temps une revue de la littérature concernant les effets de la clozapine dans le trouble bipolaire.

# CAS CLINIQUE

## I. Présentation

### 1. Introduction

C'est en mars 2005, lors de sa 6<sup>ème</sup> hospitalisation, que notre équipe fait la connaissance de Pascal, alors âgé de 32 ans.

Il s'agit de la première hospitalisation dans le service (et le début d'une longue série), Pascal ayant bénéficié d'un suivi antérieur dans plusieurs établissements de la région au gré de ses déménagements.

Il nous est adressé par les urgences de Saint-Nazaire, le 05 mars 2005, pour des troubles comportementaux en lien avec une **décompensation maniaque**. Pascal a arrêté son traitement depuis 2 à 3 semaines et manifeste une exaltation psychomotrice avec logorrhée et fuite des idées. Il présente un visage mince et émacié, porte des dreadlocks et s'habille dans un style négligé. Il apparaît amaigri, fatigué et signale une insomnie depuis plusieurs nuits. Pascal est en arrêt de travail depuis 2 semaines. Il explique qu'il « dérape » depuis quelques jours, c'est-à-dire qu'il n'arrive plus à rassembler ses idées ni ses affaires et qu'il fait de drôles de « trucs » : il s'est baladé déguisé dans sa commune pensant qu'il participait à un jeu de rôle. Les propos sont décousus, dispersés, parfois énigmatiques, axés sur des combinaisons de chiffre ou l'origine de sa famille. « Je suis bloqué dans une énigme depuis 48 heures » nous dit-il. Il accepte sans opposition l'hospitalisation percevant lui-même le caractère anormal de son comportement. Il est sous traitement thymorégulateur (Dépamide®, puis Dépakote® puis association Téralithhe®-Dépakote®) depuis 5 ans. Celui-ci a été débuté en juillet 2000 lors de sa toute première hospitalisation en psychiatrie pour un accès dépressif de type mélancolique accompagné d'un virage maniaque sous antidépresseur.

### 2. Eléments biographiques

Pascal vit seul. Il est célibataire, sans enfant. Il est ouvrier et a obtenu un CDI en décembre 2003 dans une entreprise de menuiseries en aluminium, au terme d'un parcours professionnel difficile. Il est le dernier d'une fratrie de trois. Son frère aîné a 40 ans, le second en a 37. Tous deux sont bien insérés et travaillent. Le père de Pascal est retraité d'une usine de briqueterie où il était ouvrier. Sa mère, pupille de la nation, est également en

retraite. Elle a travaillé dans des bureaux et a interrompu son activité professionnelle à la naissance de son second enfant. Elle a repris le travail comme aide-ménagère, à l'entrée en 6<sup>ème</sup> de Pascal.

Sur le plan familial, on ne retrouve aucun antécédent psychiatrique connu mais comme le fait remarquer Pascal, sa mère est une enfant abandonnée.

Sur le plan médical, on note une hypercholestérolémie familiale diagnostiquée à l'adolescence et traitée par intermittence. Pascal n'a aucune appétence particulière pour l'alcool ou les produits toxicomaniaques.

### 3. Histoire de la maladie

Pascal fait remonter l'apparition des premiers troubles à la fin de son adolescence alors qu'il est en terminale. On est en **1990**. Il décrit une symptomatologie dépressive qu'il met en lien avec des difficultés relationnelles. Il ne fréquente plus le lycée pendant deux mois et demi. C'est à cette époque qu'il effectue une première tentative de suicide par défenestration, sans conséquence physique et dont il ne parlera pas à son entourage. Il obtient malgré tout son baccalauréat et s'inscrit en première année à la faculté de sciences. Les difficultés persistent les années suivantes. Pascal redouble sa première puis sa deuxième année et n'obtient finalement pas son diplôme. Il explique ces échecs par des difficultés de concentration et de motivation. Il se dit très perméable à l'ambiance générale et se laisse facilement détourner de ses études. Il évoque à cette période un second épisode dépressif « moins gros » alors qu'il travaille dans un centre aéré pendant les vacances d'été. Il arrête le centre sur les conseils de ses parents et finit l'été comme saisonnier pour la cueillette de fruits.

A la suite de l'échec de ses études, en 1995-1996, Pascal part à l'armée effectuer son service militaire. Il est réformé pour dépression et inaptitude à la vie en collectivité. Il effectue par la suite de nombreux petits boulots (maraichage, cueillette de fruits, surveillant de collègue ...) avant de se lancer dans une formation d'animateur qu'il ne valide pas, là non plus.

Les troubles de Pascal s'aggravent lourdement dans l'année qui précède sa première hospitalisation en psychiatrie. Il retourne vivre chez ses parents. Il est en difficulté sur le plan financier, est au chômage et a rompu avec son amie. Il se plaint d'un isolement social de plus en plus important. C'est à cette période qu'il débute pour la première fois un suivi avec un psychiatre libéral. Celui-ci porte, outre le diagnostic de dépression, celui de *cyclothymie* et évoque avec Pascal, devant l'importance de ses difficultés tant personnelles que socioprofessionnelles, un projet de postcure psychiatrique. Cependant, l'aggravation de la symptomatologie dépressive en faveur d'une mélancolie, l'absence de réponse à deux traitements antidépresseurs successifs (fluvoxamine dose inconnue, puis venlafaxine jusqu'à 150 mg pendant un mois) mènent à son hospitalisation au CHS de Montbert. Nous sommes en **2000**.

Pascal est hospitalisé de juillet à octobre 2000. Il présente un tableau mélancolique mais l'apparition de variations thymiques assez rapides (de l'ordre de quelques jours) avec virage hypomaniaque après majoration de la venlafaxine à 250mg par jour, fait rapidement évoquer une bipolarité et poser l'indication d'un thymorégulateur. L'interrogatoire retrouve la notion d'alternance de phases dépressives et de phases de sub-excitation de type hypomaniaque (en dehors de tout traitement antidépresseur) antérieures à l'hospitalisation. Le diagnostic de **trouble bipolaire de type II** est posé. Un traitement par valpromide (DEPAMIDE®) est initié à la dose de 6 comprimés par jour. L'absence d'amélioration suffisante après 2 mois d'hospitalisation conduit à la prescription de sismothérapie. Persistent en effet un fond dépressif avec angoisses importantes et repli sur soi. Pascal bénéficie de 9 séances dont les bons résultats permettent une sortie du service.

Les observations médicales et infirmières font état de difficultés d'autonomisation persistantes ainsi que de difficultés relationnelles importantes entre Pascal et ses parents. Le projet de prise en charge à l'institut psychothérapique du Pin En Mauges est mis en place. Il y restera du 14 décembre 2000 au 21 juillet 2001. Là encore sont notées des variations brusques de l'humeur avec alternance de phases hypomaniaques et de phases dépressives. Pascal demande sa sortie pendant les vacances de son psychiatre alors qu'il se sent stable sur le plan de l'humeur mais sans qu'un réel projet de sortie ait été organisé. Son traitement associe divalproate de sodium (DEPAKOTE 500®) 4 comprimés par jour, paroxétine (DEROXAT®) 20 mg par jour et cyamémazine 50 mg par jour. Il retourne vivre chez ses parents et reprend un suivi en consultation avec un psychiatre libéral. Le traitement est modifié et la clomipramine (Anafranil®) introduite en remplacement du Déroxat® en raison d'un nouvel accès dépressif. S'en suit une période de rémission de bonne qualité, normothymique, pendant laquelle Pascal s'installe avec une amie sur Saint-Nazaire. Son traitement associe alors DEPAKOTE® et ANAFRANIL®.

La seconde hospitalisation a lieu en mai 2002 au centre hospitalier de Saint-Nazaire. Il présente alors *un état mixte* évoluant depuis quelques semaines et faisant suite à une période d'excitation de type hypomaniaque. Plusieurs événements de vie ont participé à cette nouvelle décompensation: rupture avec son amie, réalisation d'un bilan de compétence. Il vit seul dans son appartement et souligne ses difficultés à faire face à la solitude. Il est hospitalisé trois semaines et sort avec un traitement associant DEPAKOTE® 500 4 comprimés, ANAFRANIL® 75 mg et cyamémazine 50 mg par jour.

L'année 2002 est émaillée de plusieurs hospitalisations, toujours en lien avec l'alternance d'épisodes d'excitation submaniaque et d'épisodes d'effondrement dépressif. Ces variations thymiques sont favorisées par une mauvaise observance du traitement et bien souvent par la reprise d'une activité professionnelle. Le traitement antidépresseur est maintenu (clomipramine 75 mg jusqu'en août 2002 puis mirtazapine 30 mg) C'est lors de la 4ème hospitalisation en octobre 2002 qu'est introduit le lithium sous la forme de TERALITHE® LP 400, 2 comprimés le soir, en association avec le DEPAKOTE® 500, 3 comprimés par jour et la mirtazapine 30 mg par jour. Pascal bénéficie donc maintenant de l'association de deux thymorégulateurs. Son instabilité comme ses difficultés d'autonomisation, sa dépendance affective et relationnelle, sa grande fragilité au moindre stress sont une fois de plus mises en évidence. Pascal est, en revanche, capable, quand il va bien, d'une très bonne adaptation dans les démarches de la vie sociale et se montre très

sensible à l'étayage institutionnel. Une prise en charge au foyer de postcure psychiatrique ESPER est envisagée afin de favoriser une réadaptation socioprofessionnelle, foyer qu'il quittera à sa demande au bout de 2 mois.

Il semble que l'année 2003 ait été marquée par une assez bonne stabilité. Pascal trouve un travail comme opérateur de production dans une entreprise où il est embauché en CDI en septembre 2003. En décembre 2003, Il déménage dans le pays de Retz et poursuit son suivi au CMP de Machecoul dont il dépend maintenant. Le psychiatre qui prend alors le relais s'interroge sur le diagnostic de bipolarité et émet l'hypothèse d'une «personnalité de type névrotique». Pascal se plaint d'une certaine fatigue avec ralentissement et clinophilie. Il a du mal à aller au travail et est à plusieurs reprises arrêté par son médecin généraliste. Le traitement par DEPAKOTE® est, en raison de l'éventualité d'un effet sédatif, progressivement diminué. L'été passe sans trop de difficultés, Pascal est vu en consultation jusqu'en octobre où il arrête le suivi sans donner explication. Son traitement n'associe plus que TERALITHE LP 400 2 comprimés et NORSET 30 mg par jour.

#### 4. Première hospitalisation dans le service

C'est alors qu'il est pour la première fois hospitalisé dans le service. Nous sommes en mars 2005. Pascal qui a arrêté son traitement depuis 15 jours présente un *accès maniaque*. Il se montre parfois sthénique avec d'importantes ruminations autour de ses difficultés relationnelles et se plaint d'une incapacité à établir des liens amicaux : «c'est tout ou rien». L'adjonction de 10 mg d'olanzapine (ZYPREXA®) et de 50 mg de cyamémazine au lithium permet un amendement progressif des troubles. La mirtazapine n'est pas reconduite. Pascal quitte le service après un mois d'hospitalisation avec une indication de prise en charge à l'hôpital de jour à raison de 3 venues par semaine. Son arrêt de travail est prolongé d'un mois avec l'objectif d'une reprise à temps partiel thérapeutique.

La période qui suit est marquée par une phase plutôt dépressive. On ne note pas de franches idées noires mais une anhédonie avec tendance à la clinophilie, au repli, à l'apragmatisme. Pascal a du mal à faire face au quotidien, il ne sait pas comment occuper son temps libre. La prise en charge à l'hôpital de jour est augmentée de façon à l'aider à structurer sa semaine. Un étayage à domicile sous la forme de visites par une infirmière de secteur, est également mis en place, étayage sur lequel il s'appuie de façon très positive. Son état s'améliore au point d'envisager une reprise de travail à mi-temps thérapeutique en juillet 2005. Les congés annuels qui suivent sont en revanche beaucoup plus difficiles avec une nouvelle rechute dépressive. La fermeture de l'entreprise a désorganisé son emploi du temps, Pascal ne sait comment faire face à cet excès de temps libre. Le soutien de l'hôpital de jour lui permet de reprendre le travail à temps plein en septembre, pour une courte durée puisqu'il est à nouveau en arrêt dès le mois d'octobre. Il décrit une fois de plus une symptomatologie dépressive où prédomine l'apragmatisme. La Lithiémie est régulièrement contrôlée depuis sa sortie d'hôpital et reste stable dans les valeurs thérapeutiques usuelles (0.90 mmol/l en moyenne) témoignant d'une bonne observance du traitement.

L'introduction d'un traitement antidépresseur (escitalopram 10 mg par jour) permet une certaine amélioration mais Pascal est toujours en difficulté pour organiser son temps et n'arrive pas à se motiver pour faire face au quotidien et à la solitude. La mise en route du matin est difficile comme l'initiation d'une activité. L'étayage à domicile est renforcé. La reprise de travail n'est envisagée qu'en février 2006, après que Pascal ait annoncé à son médecin fin janvier, un « virage à 180 degrés » avec accroissement de son activité, réduction de ses besoins de sommeil et perception du temps moins douloureuse. Il est lui-même surpris de ce revirement d'humeur même s'il s'agit d'un mode fréquent de résolution de ses accès dépressifs et se méfie d'un virage hypomaniaque. Il s'est coupé les cheveux et a adopté un style vestimentaire plus classique.

Cette amélioration est pourtant de courte durée. Dès le 4<sup>ème</sup> jour de travail, Pascal se trouve dans l'impossibilité de se lever. Il ne décrit aucun facteur déclenchant particulier et constate : « je subis mes états d'humeur ». Devant la présence d'idéations suicidaires dans un contexte de dévalorisation, une hospitalisation est programmée pour le lendemain, le 11 février 2006. Son traitement associe alors : ZYPREXA® 20 mg, TERALITHE LP 400® 2,5 comprimés et SEROPLEX® 10 mg par jour. La lithiémie à son admission est de 0,97 mmol/l.

Pascal restera dans le service jusqu'au 24 novembre 2006 après de multiples revirements d'humeur probablement favorisés par la réintroduction répétée d'antidépresseurs (cf tableau n°2). La symptomatologie dépressive est en effet souvent au premier plan. Elle réagit mal aux modifications du traitement thymorégulateur et s'accompagne d'une souffrance morale importante incitant à la prescription puis à l'augmentation des antidépresseurs, en parallèle des modifications du traitement thymorégulateur. Les antidépresseurs successivement prescrits sont la sertraline (de 50 à 150 mg par jour) puis la paroxétine (de 10 à 40 mg par jour). S'en suit alors quasi systématiquement la résurgence d'une symptomatologie hypomaniaque nécessitant à nouveau un ajustement du traitement. Le temps de latence est le plus souvent court d'une à deux semaines. Cette excitation est également toujours de courte durée (de quelques jours à 2-3 semaines). Elle s'accompagne d'exubérance dans le comportement mais aussi dans la tenue vestimentaire, parfois extravagante (survêtement coloré, bandana africain et collier de coquillages), d'une avidité de contacts, y compris auprès de la gente féminine. Pascal tombe amoureux et se projette dans des projets bien souvent inadaptés par leur rapidité (fiançailles, conversion à l'islam). Les rechutes dépressives sont, de la même façon, source de difficultés dans sa vie affective puisqu'elles entraînent à l'inverse un désinvestissement de la relation, mal supporté par le conjoint. La rupture est d'ailleurs bien souvent rapide.

Le diagnostic de **trouble bipolaire à cycles rapides** est posé. Sur le plan du traitement de fond, plusieurs modifications sont, sur la même période, tentées sans changement radical : le lithium est, très rapidement après le début de l'hospitalisation, remplacé par de la carbamazépine (TEGRETOL® LP 200 2 comprimés par jour) en raison d'effets secondaires invalidants à type de tremblements.

Début mars 2006, une hospitalisation de nuit est mise en place avec reprise du travail dans la journée. Dès la seconde semaine, Pascal est incapable de se lever et refuse de retourner au travail. L'olanzapine est alors augmenté à 20 mg par jour puis la sertraline (Zoloft 50®) est introduite à la posologie initiale de 50 mg par jour. L'hospitalisation complète est à nouveau nécessaire. Le ZOLOFT® sera augmenté jusqu'à 150 mg par jour puis

à nouveau diminué et arrêté en raison d'un nouveau virage maniaque. En juin 2006, soit après une durée de quatre mois, le TEGRETOL<sup>®</sup>, dont les dosages réguliers sont toujours restés stables (tégrétolémie à 6,8mg/l en mars, à 6,3mg en juin), est arrêté et remplacé par le DEPAKOTE 500<sup>®</sup> à raison de 4 comprimés par jour. Pascal est alors à nouveau dans une phase d'hypomanie.

Pascal garde, par ailleurs, toujours espoir de retrouver son activité professionnelle et organise son projet de soins autour de cette éventuelle reprise. Il bénéficie de permissions régulières en famille ou à son domicile mais Il doit déménager pour des raisons indépendantes de sa volonté (mise en vente de son appartement). Il retrouve rapidement un nouvel appartement à proximité de son lieu de travail mais n'aura malheureusement jamais l'occasion d'y habiter réellement, en dehors de quelques permissions, dans la mesure où celui-ci subira un incendie accidentel le rendant provisoirement inhabitable. La reprise de travail est une nouvelle fois repoussée. Dans l'attente de la rénovation de ce logement, Pascal trouve un hébergement transitoire dans une commune avoisinante.

Pascal se montre très inquiet de sa situation financière et matérielle puisque ses arrêts répétés ont entraîné une baisse de ses revenus, que les épisodes dépressifs entraînent le plus souvent un désinvestissement de ses démarches administratives (il n'ouvre alors plus son courrier laissant s'accumuler factures et retards de paiement) et enfin que les épisodes hypomaniaques ont pour conséquences des dépenses inconsidérées comme l'achat de véhicules. Une sauvegarde de justice est mise en place en mai 2006 avec proposition d'une curatelle renforcée de type 512 dont Pascal acceptera la demande en juillet 2006. Celle-ci sera effective en janvier 2007 avec la désignation d'une curatrice.

La dernière phase d'hypomanie est de courte durée. L'état de Pascal (apragmatisme majeur avec ralentissement, idées noires et anhédonie) amène la réintroduction d'un traitement antidépresseur, la paroxétine, au mois de juillet 2006 à la posologie initiale de 10 mg. Celle-ci sera augmentée jusqu'à 40 mg pour être arrêtée le 23 août 2006. Là encore interviennent une inversion de l'humeur vers le pôle opposé et, à la faveur des congés du psychiatre traitant du patient, un changement de traitement de fond avec l'introduction du DEPAMIDE<sup>®</sup> 300, 8 comprimés par jour le 21 août 2006. Le DEPAKOTE<sup>®</sup> 500 est arrêté. Quelques réajustements de traitement seront encore pratiqués durant l'automne 2006 avec réintroduction du DEROXAT<sup>®</sup> le 15 septembre puis augmentation du ZYPREXA<sup>®</sup> à 25 mg au mois de novembre.

Pascal bénéficie au cours de cette hospitalisation d'activités thérapeutiques régulières dans lesquelles il se montre participant, voire actif alors même qu'il va moins bien au sein de l'unité d'hospitalisation. Ces comportements interrogent fortement l'équipe sur le diagnostic de bipolarité posé depuis de nombreuses années. La question soulevée est celle de l'hystérie. Le caractère parfois démonstratif des troubles, l'insatisfaction dont fait preuve le patient, la dépendance affective avec recherche auprès de l'institution ou de l'entourage familial d'un certain bénéfice renforcent ce questionnement, comme la rapidité des variations thymiques, au cours parfois de la même journée.

Devant l'ensemble des difficultés, l'instabilité thymique, l'échec des projets de sortie, un projet de postcure psychiatrique est plusieurs fois évoqué sans retenir l'assentiment de Pascal. Celui-ci finit d'ailleurs par demander sa sortie définitive du service, le 24 novembre

2006, dans un moment de stabilité thymique, avec le projet de s'installer dans son logement provisoire et de reprendre le travail.

Il quitte le service avec un traitement associant toujours deux thymorégulateurs : le DEPAMIDE® 300 (8 comprimés par jour) et le ZYPREXA® (25 mg par jour), s'y ajoutent la paroxétine 20 mg (0.5 comprimé par jour), la cyamémazine 25mg (1 comprimé le soir), l'oxazépam 50 (0.5 comprimé au coucher) et le zolpidem (1 comprimé au coucher). Les projets de Pascal sont malheureusement contrariés par l'absence du médecin du travail qui ne peut le recevoir avant le mois de janvier. Dès la mi-décembre s'amorce une phase dépressive.

#### 5. Troisième hospitalisation au CHS de Montbert

Pascal est réhospitalisé le 21 décembre 2006 après une tentative de suicide grave par ingestion médicamenteuse. Pascal était chez ses parents en prévision des fêtes de fin d'années et a absorbé l'ensemble de son traitement, dont il venait d'obtenir le renouvellement. Il passe 4 jours en réanimation avant d'être transféré dans le service.

Pascal est vite rassuré par son retour dans l'unité d'hospitalisation. Il décrit un passage à l'acte brutal, impulsif, non prémédité dont il récupère d'ailleurs rapidement sur le plan psychique. Le DEROXAT® est augmenté à 20 mg puis 30 mg. Le traitement thymorégulateur est une nouvelle fois modifié avec la mise en place d'une association de 3 molécules : DEPAMIDE® 300 (8 comprimés), ZYPREXA® 25mg et TEGRETOL® LP 200 (2 comprimés par jour). La mesure de protection est prononcée par le juge des tutelles avec la désignation d'une curatrice. Pascal libère son appartement provisoire. Les travaux dans son logement principal sont achevés. Le projet de foyer de postcure, soutenu par les parents toujours très présents à ses côtés, prend forme et des contacts sont pris avec l'association des Briords. Pascal présente encore des variations thymiques, les idées suicidaires sont plus fréquemment présentes. Il vit difficilement l'alternance des phases bipolaires et prend conscience de sa fragilité face aux événements de vie : « il ne faut pas grand-chose pour me faire tomber ». Après une première rencontre avec l'équipe des Briords, une admission est programmée le 2 mai 2007. Il est toujours en arrêt de travail.

#### 6. Prise en charge en centre de postcure

Pascal est à nouveau hospitalisé 15 jours après son admission aux Briords pour une tentative de suicide par strangulation alors qu'il passe le weekend au foyer. Les débuts aux Briords se sont bien passés mais une fois passé l'attrait de la nouveauté, l'excitation est vite tombée. Pascal nous parle également d'une rupture amoureuse. Le ZYPREXA® est augmenté à 35 mg, le DEROXAT® est également augmenté à 40 mg, le TEGRETOL® et le DEPAMIDE®

sont maintenus aux mêmes doses (tégrétolémie à 6,5 mg/l et dépakinémie à 70 mg/l en zone thérapeutique). L'hospitalisation est de courte durée et Pascal reprend rapidement les Briords.

Il est encore une fois adressé dans le service le 20 juin suivant pour un effondrement dépressif avec idéations suicidaires après un week-end inoccupé. Le temps libre est toujours particulièrement difficile à remplir. Là encore une courte hospitalisation permet une réassurance suffisante pour reprendre l'activité au foyer. Pascal exprime cependant une certaine lassitude : « j'ai tout essayé ».

Il revient dans le service à la mi-juillet en raison de la réapparition d'idées dépressives. La poursuite des soins aux Briords est remise en cause en raison de l'importance des variations thymiques et de sa difficulté à structurer ses temps libres. Un projet associant prise en charge aux Briords en semaine et hospitalisation de week-end lui est proposé. Il se rangera à cette suggestion après l'échec d'un nouvel essai à domicile.

Le traitement de fond est une nouvelle fois modifié avec la reprise de TERALITHE LP 400® 2 comprimés par jour en remplacement du TEGRETOL®. Pascal refuse la possibilité de sismothérapie.

Il retourne aux Briords le 18 août 2007. Il est hospitalisé chaque week-end. Cette combinaison porte ses fruits puisque Pascal montre une stabilité suffisante pour ne pas être réadmis en dehors des temps de week-end dans les 3 mois qui suivent. Il se plaint cependant d'une fatigabilité importante et surtout de tremblements très invalidants, quasiment incompatibles avec les activités en atelier, malgré une lithiémie dans la fourchette thérapeutique basse (0,80 à 0,90 mmol/l). C'est alors (le 17 octobre 2007) qu'est introduite, sur proposition du psychiatre des Briords, la **CLOZAPINE**, avec pour objectif l'arrêt du lithium et de l'olanzapine.

## 7. Dernière hospitalisation

Peu de temps après la mise en place de ce traitement, le 19 novembre 2007, Pascal est à nouveau hospitalisé pour une rechute dépressive. La symptomatologie est identique aux précédents épisodes mais l'évolution est lente. Le DEROXAT®, 30 mg, est remplacé par du SEROPLEX® à la dose de 20 puis 10 mg. Pascal refuse de participer aux activités thérapeutiques dont l'intérêt s'est épuisé au fil des nombreuses hospitalisations dans le service. Sa place aux Briords est une nouvelle fois questionnée en raison de l'importance de ses difficultés et de son instabilité thymique. Nous faisons le choix en concertation avec l'équipe médicale des Briords et le patient lui-même, de mettre fin à cette prise en charge, la question de l'invalidité semblant plus opportune.

C'est d'ailleurs à partir de cette décision que s'amorcera une amélioration clinique significative. Pascal semble soulagé et peut investir un autre projet d'insertion, sociale cette fois-ci. La clozapine est régulièrement augmentée avec une très bonne tolérance en dehors d'un effet sédatif connu. Le lithium et l'olanzapine sont arrêtés. Pascal envisage la résiliation

de son bail à Paimboeuf et cherche une solution d'hébergement sur l'agglomération nantaise où il sera beaucoup moins isolé sur le plan social. Il fait le choix de l'appartement thérapeutique qui le rassure et représente une transition satisfaisante avec l'hospitalisation. Pascal est toujours dans la crainte de la rechute dépressive et de l'apragmatisme qui l'accompagne, tels qu'il ne peut plus faire face au quotidien ni même solliciter de l'aide.

Le traitement par clozapine est maintenu selon le protocole habituel. Pascal bénéficie de nombreuses permissions qui lui permettent d'investir l'extérieur. On note enfin une stabilisation de l'humeur satisfaisante.

Pascal quitte le service le 1<sup>er</sup> avril 2008 pour se rendre en appartement thérapeutique où il cohabite avec deux autres locataires. Outre la prise en charge inhérente à cette structure (visite infirmière hebdomadaire, aide-ménagère, rencontre mensuelle avec le psychiatre référent), Il bénéficie d'une prise en charge en l'hôpital de jour à raison de deux venues par semaines. Son traitement associe : LEPONEX® 300 mg le soir, DEPAMIDE® 300 4 comprimés par jour, SEROPLEX® 10 mg par jour, ELISOR® 20 1 comprimé par jour.

Deux ans après sa sortie de l'unité temps plein, Pascal n'a pas été réhospitalisé en dehors d'un court séjour en octobre 2008 alors qu'il craignait une rechute dépressive. 48 heures d'hospitalisation ont suffi à le rassurer. Il a obtenu une invalidité et ne parle plus de reprise de travail. Il a quitté l'appartement thérapeutique pour un logement autonome. Il s'appuie en revanche sur une semaine très structurée puisqu'il continue à venir 2 fois par semaine à l'hôpital de jour et a fortement investi le réseau associatif, notamment un GEM (Groupe d'Entre-aide Mutuelle) où il pratique plusieurs activités. Il a reconstitué un réseau social, voit régulièrement ses amis comme sa famille. On note une remarquable stabilité sur le plan thymique sans que l'on déplore d'accès hypomaniaque ou dépressif.

Dates	Suivi ambulatoire	Hospitalisation	Polarité accès	Traitement	Dose quotidienne	Début	Fin	Evénements de vie	
1999 à juillet 2000	Psychiatre libéral		Dépression Personnalité cyclothymique	FLOXYFRAL EFFEXOR	? 150 mg	Juin 2000	12072000	Echec scolaire Chômage Pb relationnels	
12.07.2000 au 17.10.2000		N°1 CHS Montbert	Dépression mélancolique	EFFEXOR	250 mg	12.07.2000	19.07.2000	Rupture affective chômage	
			Variations thymiques	EFFEXOR DEPAMIDE300	100 mg 6 cp	19.07.2000 19.07.2000			
			Dépression persistante	SISMOTHERAPIE	9 séances	Septembre 2000	11.10.2000		
			Tr. bipolaire II Personnalité borderline	DEPAMIDE300 DEROXAT 20	5cp 1 cp				
18.10.2000 au 13.12.2000	CMP Montbert			DEPAMIDE300 DEROXAT 20	5cp 1 cp				
14.12.2000 au 21.07.2001	Institut Pin en Mauges		Variations thymiques	DEPAKOTE 500 DEROXAT 20	3cp 1 cp				
22.07.2001 à avril 2002	Psychiatre libéral		Stable	Inconnu					
04.04.2002	CMP Saint Nazaire		hypomanie	DEPAKOTE 500 ANAFRANIL 75	4cp 1 cp			Rupture Bilan de compétence	
02 au 13.05.2002		N°2 CH Saint Nazaire	Etat mixte.	DEP AKOTE 500 ANAFRANIL 75	4cp 1 CP			Solitude Gestion temps	
Fin mai 2002				Arrêt					
12.06.2002	CMP Saint Nazaire		Hypomanie	DEPAKOTE 500	4cp			Orientation professionnelle	
12.08.2002 au 28.08.2002		N°3 CH Saint Nazaire	Accès dépressif	DEPAKOTE 500 NORSET 15	4cp 2cp			Embauche entreprise nettoyage	
29.08.2002 au 06.10.2002	CMP Saint Nazaire +VAD		dépression	DEPAKOTE 500 NORSET 15	4cp				
07.10.2002 au 02.11.2002		N°4 CH Saint Nazaire	dépression	DEPAKOTE 500 TERALITHE 400 NORSET 15	3cp 2cp 2cp			Problème avec colocataire	
11.2002- 01.2004			stabilité					déménagement	
07.01.2004 à octobre 2004	CM P Montbert		Euthymie Personnalité névrotique	TERALITHE 400 DEPAKOTE 500 NORSET 15	2cp Arrêt progressif 2cp		Juin 2004		
Fin février 2005				Rupture					

**TABLEAU N°1 : RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS THYMOREGULATEURS ET ANTIDEPRESSEURS 1<sup>ère</sup> PERIODE**

dates	Suivi ambulatoire	hospitalisation	Polarité de l'accès	Traitement	Dose quotidienne	Début	Fin	Evènements de vie
05.03.2005 au 06.04.2005		N°5 CHS Montbert	Accès maniaque	TERALITHE 400ZYPREXA	2.5 cp 20 mg	07.03.2005		Rupture de traitement Pb relationnels
07.04.2005 au 10.02.2006	CMP Hôpital de jour Montbert		Stabilisation Périodes dépressives	TERALITHE 400 ZYPREXA SEROPLEX 10	2.5 cp 20 mg 1 cp	05.10.2005		Difficultés personnelles et professionnelles
1.02.2006 au 24.11.2006		N°6 CHS Montbert	Dépression	TERALITHE 40 ZYPREXA SEROPLEX 10	2.5 cp 15 mg 1 cp	11.02.2006	17.02.2006 10.03.2006 17.02.2006	Echec reprise travail
				TEGRETOL 200	2 cp	20.02.2006	23.06.2006	
				ZYPREXA	20 mg	10.03.2006	28.06.2006	
			Dépression apragmatisme	ZOLOFT 50	1 cp 2 cp 3 cp	24.03.2006 03.04.2006 11.04.2006	03.04.2006 11.04.2006 21.04.2006	Echec reprise travail+hôpital de nuit
				ZOLOFT 50	2 cp	21.04.2006	25.04.2006	
				ZOLOFT 50	1 cp	25.04.2006	02.05.2006	
			Excitation	DEPAKOTE500	4 cp	24.06.2006	21.08.2006	Rencontre amoureuse
				ZYPREXA	15 mg	28.06.2006	23.11.2006	
			Dépression apragmatisme	DEROXAT 20	0.5 cp 1 cp 2 cp	24.07.2006 04.08.2006 21.08.2006	4.08.2006 21.08.2006 23.08.2006	Factures impayées Retard démarches
				DEROXAT 20	8 cp	21.08.2006	20.10.2006	
			Hypomanie 10 jours	DEROXAT 20	1 cp 1.5 cp 0.5 cp	15.09.2006 30.10.2006 13.11.2006	30.10.2006 13.11.2006	Incendie de son logement
				ZYPREXA	25 mg	23.11.2006		
excitation	ZYPREXA	25 mg	23.11.2006		Logement temporaire			
	ZYPREXA	25 mg						
25.11.2006	CMP Montbert			DEPAMIDE300 ZYPREXA DEROXAT 20	8 cp 25 mg 0.5 cp			mi-temps thérapeutique envisagé

**TABLEAU N°2 : RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS THYMOREGULATEURS ET ANTIDEPRESSEURS 2ème PERIODE**

dates	Suivi ambulatoire	Hospitalisation	Polarité de l'accès	Traitement	Dose quotidienne	Début	Fin	Evènements de vie
17.12.2006		REA Angers	IMV					curatelle
21.12.2006 au 02.05.2007		N°7 CHS Montbert	Dépression	DEPAMIDE300	8 cp	10.01.2007	24.12.2006	Sentiment d'échec vis-à-vis du travail
				ZYPREXA	25 mg			
				DEROXAT 20	1 cp			
				DEROXAT 20	1 cp			
02.05.2007	Foyer postcure Les Briords			TEGRETOL LP 200	2 cp	21.01.2007		
				DEROXAT 20	1.5 cp	16.02.2007		
				DEPAMIDE300	8 cp			
				ZYPREXA	25 mg			
19.05.2007 au 29.05.2007		N°8 CHS Montbert	TS par strangulation	TEGRETOL 200	2 cp	09.05.2007 26.05.2007	26.05.2007	Rupture sentimentale
				DEROXAT 20	1 cp			
				DEPAMIDE300	8 cp			
				ZYPREXA	35 mg			
20.06.2007 au 27.06.2007		N°9 CHS Montbert	Rechute dépressive	Même traitement				Difficultés avec le temps libre
				Même traitement				
09.07.2007 au 20.07.2007		N°10 CHS Montbert	Instabilité thymique	Même traitement				Sentiment d'impasse
26.07.2007 au 19.08.2007		N°11 CHS Montbert	Rechute dépressive	DEPAMIDE300	8 cp			Echec retour à domicile
				ZYPREXA	35 mg			
24.08.2007 au 11.11.2007	Les Briords	N 12 hospitalisations De week-end CHS Montbert	Instabilité thymique	TEGRETOL 200	2 cp	31.07.2007	19.11.2007 24.10.2007	
				DEROXAT 20	1.5 cp			
				TERALITHE 400	2 cp			
				LEPONEX 25	1 cp			
19.11.2007 au 01.04.2008		N°13 CHS Montbert	dépression	LEPONEX 100	4 cp	19.11.2007	14.12.2007 05.01.2008 07.12.2007	Echec des Briords
				DEPAMIDE300	8 cp			
				DEROXAT 20	1.5 cp			
				SEROPLEX 20	1 cp			
02.04.2008	CMP Hôpital de jour		stabilisation	LEPONEX 100	3 cp			Appartement thérapeutique
				DEPAMIDE300	4 cp			
				SEROPLEX 10	1 cp			
				SEROPLEX 10	1 cp			
13.10.2008 au 15.10.2008		N°14 CHS Montbert	Idées noires angoisse	Même traitement				
				Même traitement				
16.10.2008	CMP + HDJ		stabilisation	Même traitement				

**TABLEAU N°3 : RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS THYMORÉGULATEURS ET ANTIDÉPRESSEURS 3<sup>ème</sup> PÉRIODE**

années	Accès dépressifs		Accès maniaques ou hypomaniaques		Accès mixtes		Nombre total d'accès par an
	<i>nombre</i>	<i>durée</i>	<i>nombre</i>	<i>durée</i>	<i>nombre</i>	<i>durée</i>	
2000	1	10 mois	1	Quelques jours	0		2
2001	Variabilité thymique	Non connue	Variabilité thymique	Non connue			Non connu
2002	3	De 3 semaines à 3 mois	2	De 3 à 4 semaines	1	3 semaines	5
2003	0		0		0		0
2004	0		0		0		0
2005	2	2 mois à 3 mois	1	4 semaines			3
2006	5	4 semaines à 2 mois	4	3 à 4 semaines			9
2007	6	2 semaines à 4 mois	0		0		6
2008	1	4 semaines					1
2009	0		0		0		

**TABLEAU N°4 : NOMBRE ET DUREE DES ACCES THYMIQUES PAR ANNEE**

## II. Discussion

### 1. Clinique

#### A. Début de la maladie

Pascal inaugure la maladie bipolaire par un épisode dépressif à l'âge de 18 ans. Ce premier accès, alors qu'il est encore adolescent, comme ceux des années suivantes, ne sera pas traité. Ce n'est qu'au terme de nombreuses années d'évolution (quasiment dix ans), alors que la maladie a déjà occasionné de lourds dommages collatéraux sociaux et professionnels que Pascal a recours aux soins psychiatriques. L'âge de début de la maladie de Pascal se situe dans la moyenne statistique puisque les études épidémiologiques montrent que la médiane d'éclosion se situe autour de 20 ans. Cependant, comme pour beaucoup de patient, le diagnostic est tardif, alors que la maladie évolue déjà depuis environ une décennie. Il est vrai que si les indices semblent a posteriori plaider en faveur d'un trouble bipolaire, ceux-ci n'ont pas été suffisants pour inciter Pascal ou son entourage à consulter plus précocement.

Il n'y a pas notamment d'antécédents familiaux psychiatriques connus, Pascal ne rapporte spontanément pas d'épisodes d'excitation ou d'hypomanie. Les accès hypomaniaques sont en effet bien souvent ignorés du patient lui-même qui, au début de la maladie, ne les perçoit pas comme pathologiques. Sa plainte concerne essentiellement les conséquences néfastes des épisodes dépressifs : il met en avant une certaine fragilité, des difficultés relationnelles non spécifiques, des difficultés d'adaptation scolaire et déplore les symptômes négatifs de la dépression dont le retentissement sur le quotidien laisse des traces. Il est à noter qu'un début précoce de la maladie avant 18 ans, comme c'est le cas pour Pascal, plaide pour une évolution défavorable.

Le premier agent psychotrope à être prescrit appartient en conséquence à la classe des antidépresseurs. Il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (la fluvoxamine), relayé en seconde intention, et en l'absence d'efficacité, par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (la venlafaxine). C'est l'augmentation de ce traitement, à l'occasion de la première hospitalisation, qui entraînera l'apparition d'une inversion de l'humeur avec instabilité thymique ainsi que la recherche à l'interrogatoire d'épisodes antérieurs de polarité hypomaniaque indépendants de tout traitement. Le diagnostic de trouble bipolaire de type II (défini selon le DSM-IV par l'association d'au moins un accès dépressif et d'un moins un épisode hypomaniaque) est alors posé.

## B. Les épisodes thymiques

Les caractéristiques sémiologiques des *épisodes dépressifs* présentés par le patient rejoignent la description des Episodes Dépressifs Majeurs du DSM IV (humeur dépressive, anhédonie, perte d'énergie, fatigue, diminution de l'aptitude à penser, indécision). On y trouve également des caractéristiques plus spécifiques de la maladie bipolaire, à savoir, le ralentissement massif, l'hypersomnie (Pascal passe beaucoup de temps au lit) et l'instabilité de l'humeur telles qu'elles ont été définies par Bowden [25]. L'intensité des accès, leur durée, leur répétition, la gêne fonctionnelle induite entraîneront la prescription répétée d'antidépresseurs. L'indication de sismothérapie a également été posée dès le début de la maladie avec de bons résultats mais Pascal s'opposera au renouvellement de ce traitement lors des hospitalisations suivantes.

Les caractéristiques des *épisodes hypomaniaques* présentés par Pascal sont là aussi typiques avec en particulier élation de l'humeur, plus grande communicabilité et hyperactivité. En revanche, l'intensité des symptômes n'a permis d'évoquer le diagnostic d'accès maniaque qu'à une seule reprise, en 2005, alors que Pascal a interrompu son traitement depuis quinze jours. Quelques éléments psychotiques sont décrits au cours de cet épisode, d'ordre délirant persécutif notamment, mais l'on ne note aucun trouble en faveur d'une pathologie schizophrénique (délire paranoïde, troubles dissociatifs en particulier). Il montre également une adaptation à la vie quotidienne tout à fait remarquable en période d'euthymie sans aucun signe déficitaire.

Un seul état mixte est rapporté en mai 2002 ; c'est un diagnostic qui aurait possiblement pu être à plusieurs reprises discuté devant la variabilité thymique présentée par le patient au sein parfois d'une même journée avec coexistence de symptômes de polarité dépressive et de polarité hypomaniaque. Le patient est à cette période traité par thymorégulateur (Dépakote®). Il est également sous Anafranil® depuis plusieurs mois. Cet état mixte a fait suite à une période d'instabilité thymique de quelques semaines avec excitation et hypomanie, probablement déjà favorisée par la prescription d'Anafranil®.

## C. Passage en cycles rapides

Les rechutes sont fréquentes, Pascal présentant jusqu'à neuf épisodes d'alternance thymique (la moyenne épidémiologique est de un épisode tous les deux ans) certaines années (2006). L'année 2002 est déjà marquée par trois décompensations dépressives, deux accès hypomaniaques et un accès mixte. Le traitement comporte à cette époque une prescription d'Anafranil®, antidépresseur tricyclique dont on sait qu'il entraîne davantage de risque de virage maniaque. Est-ce le début d'une accélération de la maladie ? Toujours est-il que l'interruption de cet antidépresseur associé à l'introduction du lithium en association

avec le Dépakote® permet d'obtenir une stabilisation de l'humeur. Il n'y a pas d'hospitalisation pendant deux ans et demi.

C'est à l'arrêt du traitement par le patient, en 2005, qu'apparaît une nouvelle décompensation maniaque. La durée de cet accès est d'environ un mois et implique une hospitalisation. Sa résolution sera obtenue par la prescription de 2 thymorégulateurs mais sera suivie d'une longue phase dépressive évoluant sur plusieurs mois incitant à rétablir un traitement antidépresseur. C'est un autre IRS qui sera choisi, le Séroplex®. L'amélioration est cependant de courte durée.

Le patient va alors subir une longue hospitalisation (nous sommes en 2006) dont l'indication repose sur la persistance d'une symptomatologie dépressive. Le cercle infernal dépression-majoration de l'antidépresseur-hypomanie-baisse et/ou arrêt de l'antidépresseur-dépression se met en place. On note, au cours de cette année, 5 épisodes dépressifs et 4 épisodes d'excitation ou hypomanie. Le diagnostic de trouble bipolaire à cycle rapide est posé (défini par le DSM-IV par la survenue d'au moins 4 épisodes thymiques sur un an). S'agit-il d'une évolution naturelle ou iatrogène de la maladie? La prescription d'antidépresseur était-elle évitable ?

Le lien entre cycles rapides et prescription d'antidépresseurs est connu. La prescription d'antidépresseur a été ici fréquente et répétée au cours du temps. Les accès dépressifs du patient sont néanmoins mal tolérés, ils entraînent une lourde incapacité professionnelle avec des arrêts de travail à répétition, le patient décrit un sentiment d'échec et d'impuissance. Il est alors incapable de faire aux démarches de la vie courante et se retrouve en situation d'endettement. Cette symptomatologie réagit mal aux traitements thymorégulateurs malgré la prescription de plusieurs associations médicamenteuses. Pascal bénéficie jusqu'à trois thymorégulateurs associés mais supporte mal leurs effets secondaires (tremblements invalidants notamment). Il refuse la psychothérapie. La marge de manœuvre thérapeutique reste donc bien étroite. L'année 2002 aurait pu avoir valeur d'alerte mais l'instabilité de Pascal sur le plan de la domiciliation avec de nombreux déménagements a également eu pour conséquences des changements d'équipes soignantes, compliquant la lisibilité de la maladie sur le plan longitudinal. Sa susceptibilité aux antidépresseurs a pu être notée en 2002 mais ne sera pas d'emblée transmise aux équipes ultérieures.

Certains éléments de son histoire sont par ailleurs en faveur d'un moins bon pronostic avec risque de passage en cycles rapides : un début précoce vers 18 ans, un épisode index dépressif, de nombreuses récurrences, une insertion compromise avec difficultés scolaires, sociales et professionnelles témoignant à la fois des conséquences de la maladie mais aussi d'une vulnérabilité importante aux événements de vie. On retrouve dans ce cas un plus grand nombre de récurrences, de cycles rapides et de risque de chronicisation en l'absence même de prescription d'antidépresseurs. L'évolution vers une forme à cycles rapides serait également plus fréquemment observée avec un trouble bipolaire de type II. En revanche, Pascal ne témoignera jamais de comorbidités addictives. Il ne consomme pas d'alcool ni de toxiques.

#### D. Les tentatives de suicide et évènements de vie

L'existence de cycles rapides est connue pour être un facteur de risque suicidaire. Les passages à l'acte suicidaire apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie de Pascal, alors que le diagnostic de cycles rapides a été posé depuis environ six mois. La première tentative de suicide grave avec hospitalisation n'a eu lieu, en effet, qu'en décembre 2006 soit 7 ans après la première prise en charge psychiatrique et environ 17 ans après le début de la maladie. Pascal ne rapporte qu'un seul autre passage à l'acte suicidaire (tentative de défenestration) à l'âge de 18 ans signant le début de la maladie mais n'ayant entraîné aucune prise en charge sur le plan thérapeutique puisqu'il n'en a pas informé son entourage.

Pascal est, lors de ce deuxième acte suicidaire, traité par Zyprexa®25 mg, Dépamide®8 comprimés et Déroxat®10 mg. Il est en arrêt de travail depuis un an et demi, toutes les tentatives de reprises se sont soldées par un échec et une rechute sur le plan thymique. Il est très isolé socialement et n'a pas de relation sentimentale. L'anamnèse relève d'ailleurs chez Pascal un lien fréquent entre insertion professionnelle et récurrence thymique : Pascal a souvent présenté des accès dépressifs lors de tentatives de formation (avec échec sur le plan scolaire puis étudiant), lors d'orientation professionnelle (bilan de compétence), de nouvelles embauches ou lors de projets professionnels. Malgré l'obtention d'un CDI en 2003, dans une période de stabilité thymique, au sein d'une entreprise artisanale, les arrêts de travail sont fréquents.

#### E. Stabilisation

L'admission en 2007 dans un centre de postcure psychiatrique dont le projet de soins est orienté sur la réinsertion socioprofessionnelle, s'accompagne elle aussi d'une grande période d'instabilité de l'humeur avec nombreuses réhospitalisations. C'est à cette époque que sera proposé à Pascal l'instauration d'un traitement par clozapine bien que l'indication soit hors AMM. Celui-ci est débuté au centre de postcure. L'état de Pascal nécessite malgré tout une nouvelle hospitalisation et c'est à l'hôpital qu'est poursuivi le protocole stricte de mise en place de cet antipsychotique atypique. L'évolution est progressivement favorable.

Il faut cependant noter que c'est également au cours de cette hospitalisation que sera décidé au vu du bilan du centre de postcure et des difficultés anciennes du patient à s'insérer sur le plan professionnel, d'abandonner tout projet de réinsertion dans le milieu du travail. Un projet centré sur l'autonomie sociale est alors mis en place. Pascal obtient une invalidité. Il semble soulagé et investit ce nouveau projet avec motivation. La stabilisation de son humeur lui ouvre de nouvelles perspectives. Il se projette dans une sortie progressive, demande à être étayé par la mise en place d'un appartement thérapeutique. Son état se stabilise et sa motivation perdure au-delà de l'attrait de la nouveauté. Cette amélioration inhabituelle permet d'envisager une sortie définitive. Pascal sollicite une prise en charge en hôpital de jour afin de structurer sa semaine, il est rassuré par les visites infirmières à

domicile qu'implique l'appartement thérapeutique et a expérimenté la nécessité d'une hygiène de vie régulière.

Il apparaît clairement que ces résultats, particulièrement positifs et au-delà de l'espérance des thérapeutes, sont la conjonction d'une prise en charge globale à la fois chimiothérapeutique et sociale. La perspective de ne plus être confronté aux pressions occasionnées par le travail, nécessitant capacités physiques et cognitives, régularité mais aussi adaptabilité et réactivité, a permis une réassurance suffisante pour autoriser une projection dans l'avenir. Le traitement par clozapine a, quant à lui, permis une stabilité sur le plan thymique incontestable, diminuant également probablement le seuil de vulnérabilité aux événements stressants de la vie quotidienne.

## 2. Thérapeutique

Les molécules prescrites au cours de cette prise en charge appartiennent à plusieurs classes thérapeutiques. Il s'agit :

-d'une part de la classe des *antidépresseurs* dont plusieurs types sont utilisés : les imipraminiques représentés par l'Anafranil®, les IRS (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine) avec le Floxyfral®, le Séroplex®, le Déroxat®, le Zoloft®, les IRSNA (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) avec la venlafaxine et enfin la mirtazapine.

-d'autre part de la classe des *thymorégulateurs* : lithium, carbamazépine, divalproate et valpromide.

- et enfin de la classe des *antipsychotiques* atypiques: olanzapine et clozapine

L'usage de ces molécules dans la prise en charge des troubles bipolaires est bien codifié. Il existe en effet des recommandations de prescription permettant d'adapter les stratégies thérapeutiques en fonction des consensus internationaux. Les premiers guides ont été édités dans les pays anglo-saxons dès la fin des années 1990 et régulièrement réactualisés par la suite. En France, La Haute Autorité de Santé a publié en mai 2009 un guide médecin-affection longue durée consacré à la maladie bipolaire, explicitant la prise en charge optimale de cette maladie après discussion et validation par un groupe de travail pluridisciplinaire.

### A. Les antidépresseurs

En ce qui concerne les *antidépresseurs*, ils sont, dans le cas présents, prescrits dès le début de la maladie et le resteront tout au long de la prise en charge psychiatrique.

Initialement prescrits en monothérapie (Floxyfral® puis Effexor®), ils sont dès que le diagnostic de trouble bipolaire est posé, toujours utilisés en association avec un thymorégulateur, respectant ainsi les recommandations internationales. Celles-ci préconisent l'usage en première intention d'un IRS lorsque l'indication d'un antidépresseur est posée. Là encore, c'est le choix thérapeutique le plus souvent réalisé par les différents médecins ayant pris en charge le patient. L'utilisation de l'Anafranil®, prescrite en 2002, est en revanche fortement déconseillée compte tenu du risque accru de switch maniaque montré par l'ensemble des études cliniques sur le sujet.

Le risque de virage maniaque lié à l'utilisation des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est connu et en limite leur prescription mais leur recours est parfois incontournable devant la lourde morbidité de cette maladie. Leur utilisation dans le cas de Pascal a sans doute induit la transformation du trouble bipolaire en une forme à cycles rapides comme nous l'avons précédemment montré. Mais il importe de souligner que la dépression bipolaire, comme le trouble bipolaire à cycles rapides, répondent parfois mal aux thymorégulateurs, y compris en association et restent une pathologie particulièrement difficile à traiter.

## B. Les thymorégulateurs

En ce qui concerne les *thymorégulateurs*, le choix s'est porté lors du premier épisode hypomaniaque constaté en hospitalisation sur le Dépamide®, peut-être en raison de sa facilité d'utilisation et de sa bonne tolérance clinique. Les recommandations internationales préconisent en première intention l'utilisation du lithium (qui reste le médicament de référence du traitement du trouble bipolaire) ou du divalproate. Depuis quelques années, les nouveaux antipsychotiques ont également fait la preuve de leur efficacité (olanzapine, rispéridone, aripiprazole).

Dans le cas présent, le lithium n'a été introduit qu'après essai du Dépamide® (en 2000), puis du Dépakote® (en 2001) en association, l'un comme l'autre, avec un antidépresseur, également modifié à plusieurs reprises (Effexor® puis Déroxat® puis Anafranil® et enfin Norset®). Le Lithium a été d'emblée prescrit en association avec le Dépakote®, en 2002, soit 2 ans après la première hospitalisation, alors que le patient présente un syndrome dépressif persistant. C'est la succession de plusieurs accès thymiques de différentes polarités et leur résistance aux traitements mis en place qui motivent sa prescription : hypomanie, état mixte, à nouveau hypomanie puis dépression et enfin dépression persistante. L'association Téralithe®, Dépakote® et Norset® permet d'obtenir une certaine stabilité puisque le patient ne subit aucune réhospitalisation pendant les deux ans et demi qui suivent.

Le Dépakote® sera par la suite progressivement diminué de janvier 2004 à juin 2004 en raison semble-t-il d'effets potentiellement sédatifs. Le patient, quant à lui, arrête le suivi en octobre 2004 sans motif précis et interrompt tout traitement en février 2005. Il est réhospitalisé 15 jours plus tard pour un accès maniaque.

Le lithium est repris en association avec de l'olanzapine (Zyprexa® 20mg). Le patient bénéficie alors d'un traitement n'associant que deux thymorégulateurs, respectant au mieux les recommandations des experts. Le traitement antidépresseur n'est pas reconduit. Il est à noter que le traitement par olanzapine sera maintenu jusqu'à l'introduction de la clozapine en octobre 2007, à des posologies variables en fonction de l'état clinique du patient et des associations médicamenteuses en cours.

Les suites de cette 6<sup>ème</sup> hospitalisation sont marquées par une rechute dépressive conduisant après plusieurs semaines de prise en charge à la réintroduction d'un antidépresseur. Il s'agit du Séroplex® à la dose de 10 mg.

En février 2006, Pascal est à nouveau hospitalisé pour un syndrome dépressif. Le lithium est remplacé par du Tégrétol® en raison de tremblements invalidants. Il est toujours associé au Zyprexa®. Cette association est maintenue pendant 4 mois. L'amélioration est irrégulière. Pendant cette période, le traitement antidépresseur est modifié à de nombreuses reprises : remplacement du Séroplex® 10mg par du Zoloft® 20, puis 40 puis 60 mg qui sera à nouveau diminué puis substitué par du Déroxat®, lui aussi augmenté à 40 mg puis diminué en raison d'alternance d'hypomanie et de dépression.

Le traitement de fond est lui aussi modifié à plusieurs reprises: arrêt du Tégrétol® en juin 2006 en raison d'une mauvaise stabilisation thymique, remplacé par du Dépakote®, à son tour remplacé par du Dépamide® le 23 août 2006; Le patient bénéficie toujours de l'olanzapine. Il a donc à chaque prescription une association de deux thymorégulateurs.

La 7<sup>ème</sup> hospitalisation (tentative de suicide grave) s'accompagne de la mise en place d'une association de 3 thymorégulateurs : Dépamide®, Zyprexa®, Tégrétol®. L'antidépresseur prescrit à cette période est le Déroxat® à une posologie oscillant de 1 à 1.5 comprimés. Le Tégrétol® dont l'efficacité dans les formes à cycles rapides a été reconnue (bien qu'actuellement contestée), est maintenu pendant 6 mois avant d'être à nouveau remplacé par du lithium, toujours en raison de résultats sur l'humeur insuffisants. Le patient bénéficie de trois thymorégulateurs mais présente encore des variations thymiques et une désadaptation professionnelle et sociale. La persistance d'une symptomatologie dépressive dominante aurait pu faire discuter l'indication de la lamotrigine (LAMICTAL®) mais cet anticonvulsivant n'a pas encore l'AMM dans cette indication en France. Il ne l'a obtenu qu'en 2009.

C'est à l'introduction de la clozapine, initiée après trois mois de cette trithérapie, que seront progressivement arrêtés le Zyprexa® et le Téralithe® LP 400. Le Dépamide® est maintenu à la posologie de 8 comprimés par jour puis diminué à 4 comprimés par jour en raison d'une certaine sédation, les antidépresseurs sont également maintenus puis réajustés. L'état du patient se stabilise et permet d'envisager une sortie. Le traitement est laissé en l'état à sortie du service. Il associe :

- Léponex® 300 mg par jour
- Dépamide® 300 4 cp par jour
- Séroplex® 10 mg 1 cp par jour

Le traitement thymorégulateur a donc tout au long du parcours du patient été prescrit à raison d'une molécule puis à raison d'une association de deux molécules en et enfin à raison d'une association de trois molécules sur des durées significatives allant jusqu'à six mois pour certaines associations (Dépamide<sup>®</sup>, Tégréto<sup>®</sup> et Zyprexa<sup>®</sup>) et trois mois pour la dernière (Dépamide<sup>®</sup>, Téralithe<sup>®</sup> et Zyprexa<sup>®</sup>).

L'absence d'amélioration, voire la dégradation du patient avec la transformation en cycles rapides, la prolongation des hospitalisations d'une durée quasi égale à un an pour certaine, l'apparition de passages à l'acte suicidaire, la nécessité d'une prise en charge institutionnelle prolongée avec échec d'un essai en foyer de postcure de plus de 3 mois, a déterminé le choix de la clozapine. Cette prescription bien que hors AMM, reste recommandée par les consensus internationaux comme par le guide de la Haute autorité de la Santé, dans les troubles bipolaires résistants, en seconde ou troisième intention. La clozapine bénéficie d'une prescription très encadrée dans l'indication officielle principale de schizophrénie résistante.

Cette prescription a permis une stabilisation à long terme du patient sans effet secondaire invalidant en dehors d'une prise de poids modérée et de quelques effets sédatifs. Nous disposons à l'heure actuelle d'un recul de plus de 22 mois avec une amélioration significative de sa qualité de vie. Pascal a quitté l'appartement thérapeutique, vit seul en appartement standard et n'a plus besoin de visites infirmières à domicile. Il pratique de nombreuses activités associatives et a débuté une relation sentimentale depuis quelques semaines.

### **III. Conclusion**

Cette observation détaillée est à la fois exemplaire et remarquable dans ce qu'elle représente la maladie bipolaire, dans toute sa complexité clinique et thérapeutique. Elle illustre, tout en conservant son caractère singulier, tant la difficulté du diagnostic que celle de la prise en charge au long cours, aussi bien que l'importance des conséquences affectives, sociales et professionnelles. L'analyse clinique permet d'y retrouver les éléments caractéristiques, décrits par l'ensemble des auteurs depuis plus d'un siècle, à savoir le diagnostic tardif après 8 à 10 ans d'évolution alors que les conséquences sur la vie affective, scolaire, étudiante puis professionnelle sont déjà lourdes, le risque suicidaire majeur, le risque de complications compromettant le pronostic (passage en cycles rapides en particulier) avec un impact durable sur la vie sociale dans son ensemble, dont on perçoit la précarité au rythme des rechutes et variations thymiques. Elle a, en revanche, l'originalité de montrer l'efficacité d'un traitement, la clozapine, dont l'indication, déjà reconnue dans d'autres pathologies, a été défendue par plusieurs études sans pour autant être généralisée.

C'est justement par cette originalité qu'elle a retenue notre attention, nous amenant à approfondir notre réflexion et argumenter notre choix thérapeutique par une recherche bibliographique. Le partage de cette expérience a été particulièrement enrichissant et nous nous efforcerons dans ce travail, après un rappel théorique sur le trouble bipolaire à cycles rapides, de réunir les connaissances publiées sur ce sujet.

# LE TROUBLES BIPOLAIRE A CYCLES RAPIDES

## I. Définition

### 1. Définition du trouble bipolaire à cycles rapides

Le terme de *trouble bipolaire à cycles rapides* est apparu pour la première fois en 1974 dans l'étude de deux psychiatres américains, Dunner et Fieve, portant sur les facteurs cliniques de résistance au traitement prophylactique des troubles bipolaires par les sels de lithium [51].

Le trouble bipolaire à cycles rapides y est défini par la survenue d'au moins quatre épisodes thymiques au cours des 12 derniers mois, cette définition s'appliquant aussi bien au trouble bipolaire I qu'au trouble bipolaire II. Chacun de ces épisodes peut être un épisode dépressif, un épisode maniaque, un épisode hypomaniaque ou un épisode mixte. Il doit exister une période de rémission entre les épisodes d'au moins deux mois, ou bien les fluctuations thymiques doivent correspondre à un virage de l'humeur vers un épisode de polarité opposée.

La réapparition de symptômes thymiques de même polarité sur une courte période de rémission (inférieure à deux mois) ne doit pas être considérée comme un nouvel épisode mais comme une rechute.

Une durée de quelques jours étant suffisante pour déterminer un épisode thymique, certains patients présentent des cycles encore plus courts, d'une durée de 48 heures, appelés ultrarapides, voire ultradiens si les variations surviennent d'un jour à l'autre [84]. Ce concept reste toutefois à valider car il pourrait s'apparenter à une instabilité émotionnelle de base ou bien à des états mixtes atténués avec une humeur très labile ou bien encore à certains troubles de la personnalité (type borderline notamment).

Les termes de cycles rapides désignent en conséquence un mode évolutif et font référence au nombre d'accès répertoriés sur un an. Cette forme présente un certain nombre de caractéristiques propres qui ont justifié d'en faire un sous-groupe à part entière. Une de ces caractéristiques, soulignée dès son individualisation clinique par Dunner et Fieve, a été

sa mauvaise réponse à la lithiothérapie. Cette notion est cependant actuellement discutée et remise en cause par certains auteurs sur la base de nouvelles études limitant les biais d'interprétation.

## 2. Qu'est-ce que le trouble bipolaire?

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une exagération pathologique des variations normales de l'humeur qui vont affecter mentalement et physiquement le patient. Le psychiatre Jean Delay donne la définition suivante de l'humeur (1945): « *c'est une disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur* ». L'humeur est considérée comme normale si elle est en adéquation avec les données de l'environnement.

La définition des troubles bipolaires repose par conséquent sur l'alternance d'épisodes thymiques dont il est possible de spécifier outre la sémiologie, le degré de sévérité et l'évolution dans le temps. C'est une affection chronique, cyclique dont l'évolution oscille entre trois états : l'état maniaque, l'état dépressif et l'état normal ou quasi normal entre les différentes phases.

C'est une pathologie extrêmement hétérogène, chaque patient présentant ses propres symptômes, qui le plus souvent, se répéteront à l'identique au décours de chaque épisode.

## II. Histoire du trouble bipolaire à cycles rapides [8,26,51,69,92]

### 1. Introduction

La notion de trouble bipolaire à cycles rapides s'inscrit dans l'histoire plus large de la maladie bipolaire telle que nous la concevons actuellement. Une meilleure compréhension du concept de maladie bipolaire passe par l'étude de son évolution au cours du temps. Le terme de bipolarité est apparu à la fin de la première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, recouvrant celui de psychose maniaco-dépressive apparu un siècle plutôt. Ce concept s'est modifié et élargi à mesure des avancées de la recherche clinique et thérapeutique. Celui de cyclicité fait, quant

à lui, référence aux critères évolutifs du trouble dont la prise en compte a permis d'en élaborer au 19<sup>ème</sup> siècle, les premières définitions.

Les auteurs anciens ont rapportés dès les premières tentatives de classification des maladies, des observations cliniques précises et détaillées de patients atteints de troubles de l'humeur. Les uns soulignent dès l'antiquité la possibilité de transformation de l'accès maniaque en accès dépressif. D'autres, notamment au milieu du 17<sup>ème</sup> siècle, décrivent déjà, l'alternance de cycles très courts de répétition des différents accès. Mais ce n'est qu'en 1974 qu'apparaîtra le terme de cycles rapides, défini par deux auteurs américains (Dunner et Fieve) à partir d'un sous-groupe de patients résistants au lithium.

En 1974, Dunner et Fieve mènent une étude sur l'efficacité du lithium chez 55 patients bipolaires. Celle-ci montre que 49 % des patients manifestent au moins un nouvel épisode thymique sous lithium sur une période de 1 à 5 ans. Parmi ceux-ci, 82 % présentent au moins 4 épisodes thymiques dans les douze mois précédant la mise sous lithium. Les auteurs dénomment ce sous groupe de patients les « rapid cycling affective disorders ». Cette définition sera reprise dans les différentes études cliniques et apparaîtra pour la première fois, en 1994, dans la 4<sup>ème</sup> version de la classification américaine des maladies mentales (le DSM-IV), comme un sous-groupe des troubles bipolaires. [51]

Nous détaillerons les principales étapes de l'évolution du concept de maladie bipolaire tout en nous attachant plus spécifiquement à celui de cycles rapides.

## 2. Histoire des troubles bipolaires

### 1. 1<sup>ère</sup> période : De l'Antiquité au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle

*« De la manie à la folie circulaire »*

L'histoire du trouble bipolaire, comme celle de la folie, remonte à la médecine grecque. Dès l'antiquité, les médecins se sont en effet attachés à décrire les maladies mentales, élaborant une nosologie dont la transmission a perduré au cours des siècles, certains concepts inspirant encore les médecins du 19<sup>ème</sup> siècle, fondateurs de la psychiatrie moderne.

C'est à Hippocrate, au 5<sup>ème</sup> siècle avant JC, que l'on doit la première classification des maladies connue dans l'histoire occidentale. Celui-ci y introduit les termes de manie (folie), toujours présent dans les classifications actuelles, et de mélancolie, quant à lui disparu de ces mêmes classifications, en soulignant la possibilité de transformation de l'une en l'autre.

Après lui, de nombreux auteurs, à travers toute l'Europe, confirment l'existence de liens entre ces 2 pathologies. Les deux types d'épisodes restent cependant des entités autonomes. Au 2<sup>ème</sup> siècle après JC, Caelius Aurelianus donne une description très complète de la manie, Arétée de Cappadoce fait de la mélancolie un premier degré de la manie et met en évidence la succession possible des deux états. « Nous voyons, écrit-il, que les mélancoliques, surtout ceux en qui cette disposition est invétérée, deviennent facilement maniaques, et que, lorsque la manie cesse, la mélancolie recommence ». Alexandre de Tralles au 6<sup>ème</sup> siècle, Avicenne, au 11<sup>ème</sup> siècle complètent les descriptions. On y voit apparaître la notion d'intermittences entre les accès.

Au 17<sup>ème</sup> siècle, se développent les prémices d'une médecine plus scientifique. Thomas Willis, clinicien et anatomiste anglais, précise le rapport entre manie et mélancolie en soulignant que ces deux maladies peuvent se succéder de manière répétée. «Souvent, on voit ces deux affections, comme la flamme et la fumée, s'exclure et se remplacer mutuellement ». « Après la mélancolie, écrit-il encore, il faut traiter de la manie qui a avec elle tant d'affinités que ces affections se changent souvent l'une en l'autre ». C'est également cet auteur qui rapporte le premier cas de ce qui s'apparenterait aujourd'hui à un cas de trouble bipolaire à cycles rapides. Cette observation est présentée par J.Baillarger dans son ouvrage sur la folie à double forme en 1890. Il y décrit un homme qui présente des accès d'hypomanie de 10 à 12 jours suivis d'états dépressifs d'une durée équivalente, puis de périodes de rémission d'un mois environ. Robert James (1746), lui aussi anglais, dans son dictionnaire universel de médecine, confirme l'intuition de l'unité de la maladie. « Il est absolument nécessaire de réduire la mélancolie et la manie à une seule espèce de maladie, et uniquement de les examiner d'un même coup d'œil ».

En France, Auguste Pinel (1801) comme son élève, Etienne Esquirol (1838) considèrent encore ces deux phases comme indépendantes, les deux maladies survenant chez le même sujet à des moments différents. Leurs observations (Esquirol utilise pour la première fois les termes d'accès et de périodes) ouvrent la voie aux travaux de 2 médecins français, Jean-Pierre FALRET (1851) et Jules BAILLARGET (1854) qui les premiers, de façon indépendante et quasi simultanée, reconnaissent dans le fait de l'alternance entre manie et mélancolie un type morbide particulier et lui donnent un nom, « *la folie circulaire* » pour l'un et « *la folie à double forme* » pour l'autre. L'unité de la maladie est confirmée, on y retrouve outre le caractère cyclique, la notion d'intervalles lucides et pour la première fois, la notion d'hérédité, jetant ainsi les bases d'une première classification.

Les écrits de l'époque, nombreux et détaillés, présentent des malades oscillant entre les deux pôles, maniaques et mélancoliques, avec des durées entre les périodes pouvant varier considérablement d'un sujet à l'autre, d'une journée et à plusieurs mois On peut citer parmi d'autres :

J.Guislain, psychiatre belge, qui en 1852, dira « je soigne en ce moment un malade qui est mélancolique tous les quatre jours et maniaque le reste du temps».

Jules Baillarger, qui en 1854, répertorie dans les formes cliniques de sa folie à double forme, cinq catégories dont l'une est marquée par une succession de périodes et d'accès ininterrompue : « le malade était trois jours gai, trois jours triste, abattu et inerte » rapporte-t-il dans l'une de ses publications.

Dans un autre récit, il décrit un remarquable cas de trouble bipolaire à cycles rapides, celui d'une jeune fille dont la maladie a débuté à 16 ans. Celle-ci présente plusieurs épisodes de manies entre 16 et 18 ans puis une période de stabilité de 3ans. « Et depuis lors sa maladie n'a plus cessé. Cette maladie revient par accès dont la durée est d'environ un mois. Pendant les quinze premiers jours, on observe tous les symptômes d'une profonde mélancolie, puis tout à coup, la manie éclate et dure le même temps [...]. Après quinze jours, le calme se rétablit presque subitement. L'intermittence est cependant de courte durée ; rarement elle s'est prolongée deux ou trois mois. Le plus souvent, c'est après quinze ou vingt jours qu'un nouvel accès éclate ».

Enfin, dans son imposant ouvrage, « Traité Clinique de la Folie à Double Forme », enrichi de 80 observations, Antoine Ritti, en 1883, outre un riche historique du trouble bipolaire, présente une synthèse de la maladie et y intègre de manière très moderne, différentes formes cliniques telles que les états mixtes, les cycles rapides, les types saisonniers, les formes hypomaniaques.

L'accélération de la fréquence des accès maniaques ou dépressifs est donc décrite, chez certains patients, bien avant l'avènement des psychotropes.

## 2. 2<sup>ème</sup> période : de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle aux années 60

### « De la folie maniaco-dépressive au trouble bipolaire »

A ces travaux d'unification succède une réorganisation de la nosographie de la pathologie psychiatrique dont la paternité est attribuée au psychiatre allemand Emil Kraepelin (1856-1926). Celui-ci propose en 1899 dans la sixième édition de son « Traité de Psychiatrie », une classification fondée sur l'étude de critères évolutifs et pronostiques et rassemble dans un cadre unique « *la folie maniaco-dépressive* », tous les troubles affectifs endogènes, qu'il isole des autres psychoses, elles-mêmes regroupées sous le terme de « *démence précoce* ». La démence précoce (que Bleuler appellera en 1911 schizophrénie) et

la maladie maniaco-dépressive sont donc individualisées et considérées comme deux entités cliniques différentes. Cette dichotomie, encore à l'œuvre actuellement, représente un tournant majeur de la nosographie des maladies mentales.

La mélancolie, la manie récurrente comme le tempérament affectif sont conçus comme des manifestations différentes de la même maladie, caractérisée par une évolution intermittente et un meilleur pronostic que celui de la démence précoce. L'aspect héréditaire est reconnu. La notion d'endogénéité est associée à la notion d'incurabilité et fait référence à l'absence de causalité repérée. Kraepelin introduit également la notion d'hétérogénéité clinique, rapporte 18 types évolutifs de folies maniaco-dépressives et décrit une forme clinique particulière, l'état mixte où l'on retrouve à la fois, sur une même période, la présence d'éléments dépressifs et d'éléments maniaques chez un même patient. Kraepelin ne décrit qu'un seul cas de trouble bipolaire à cycles rapides publié en 1921.

Le terme de *psychose maniaco-dépressive* est introduit quelques années plus tard par G.Demy et P.Camus et s'impose rapidement à l'ensemble de la communauté européenne.

Ainsi dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, sont jetées les bases de la conception actuelle de la psychose maniacodépressive (PMD). Au début du 20<sup>ème</sup>, la description semble achevée tant sur le plan des formes cliniques que de l'évolution. La première moitié du 20<sup>ème</sup> siècle verra l'approfondissement des conceptions psychopathologiques, le développement et la diffusion des théories psychanalytiques de Freud avec un désintérêt pour la nosologie et la classification au profit de concepts psycho-dynamiques.

### 3. 3<sup>ème</sup> période : des années 60 aux années 80

#### *« Du trouble bipolaire à la maladie bipolaire »*

La conception unitaire de la psychose maniaco-dépressive, admise pendant près d'un siècle, est remise en cause au début des années 60 à la suite des travaux de K.Kleist (1947) puis de K.Leonhard (1957). Ceux-ci subdivisent les psychoses maniacodépressives en deux groupes, celui des formes unipolaires dépressives (ou plus exceptionnellement maniaques), et celui des formes bipolaires. Cette nouvelle classification, sous-tendue par des implications thérapeutiques, met l'accent sur la primauté du critère de polarité. Rappelons que la découverte des premiers traitements chimiothérapeutiques et l'essor considérable de la pharmacopée psychotrope sont contemporains de cette époque. L'introduction du lithium dans l'arsenal thérapeutique par M.Schou a notamment contribué à ce recentrage sur les troubles bipolaires.

C'est Kleist qui utilise le premier, en 1953, le terme de bipolaire. Cette dichotomie est confirmée par les travaux de Jules Angst(1966) en Suisse, de Carlo Perris (1966) en Suède puis par ceux de Georges Winokur aux USA (1973) et sera entérinée en 1980 par le DSM-3. Dans ce manuel, les critères diagnostiques des troubles dépressifs majeurs unipolaires incluent l'absence d'accès maniaques ou hypomaniaques. Cette nouvelle classification a pour conséquence un pronostic et des choix thérapeutiques différents (indications des antidépresseurs et des thymorégulateurs).

Le concept de bipolarité, se substituant à celui de psychose maniaco-dépressive, devient plus vaste et plus hétérogène. Y sont intégrés les sujets présentant des épisodes hypomaniaques avec la distinction de 2 sous-groupes à partir des années 70 (Dunner 1976), celui des *troubles bipolaires I* et celui des *troubles bipolaires II*. Ces 2 sous-groupes sont considérés comme le noyau central de la maladie bipolaire. C'est également en 1974 qu'apparaîtra pour la première fois le terme de cycles rapides (Dunner et Fieve), repris par la suite dans de nombreuses études et intégré aux classifications en 1994.

Quant au concept d'unipolarité, s'il concerne initialement les dépressions endogènes récurrentes, il va s'étendre par la suite à l'ensemble des patients déprimés, indépendamment des caractères psychogènes (névrotiques, réactionnels) ou endogènes (psychotiques, autonomes) en raison du flou de leurs limites conceptuelles et de l'absence de définitions consensuelles. Le résultat est un accroissement de son hétérogénéité, la création de nouveaux chevauchements et finalement sa dissolution. Le terme d'unipolaire laisse place à celui de trouble dépressif. Le trouble bipolaire devient progressivement le constituant essentiel de la maladie maniacodépressive.

#### 4. 4<sup>ème</sup> période : à partir des années 80

##### *« Du spectre de la bipolarité à la vulnérabilité bipolaire »*

Dans les années 80, apparaît, avec Klerman, la notion de spectre de la bipolarité avec le rattachement de formes apparentées, moins bruyantes (dites atténuées ou mineures), au noyau de la maladie bipolaire. Cette conception est par la suite défendue par des auteurs comme Angst ou Akiskal qui multiplieront les sous-types de classification du trouble bipolaire.

Ce spectre inclut pour certains auteurs des troubles à symptomatologie purement dépressive (entraînant la dissolution du concept d'unipolarité) mais surtout des troubles caractérisées par la présence de traits ou symptômes appartenant au registre

hypomaniaque. Apparaissent ainsi des formes atténuées de troubles bipolaires comme les dépressions pseudo-unipolaires où la bipolarité ne se révélera que secondairement, (notamment après intervention pharmacologique) ou bien, au-delà des formes classiques, des pathologies sub-syndromiques ou des pathologies de la personnalité (cyclothymique ou hyperthymique), terrain sur lequel pourra se développer la bipolarité. La notion de tempérament recouvre la référence à une entité infraclinique qui permet d'étendre le champ des altérations de l'humeur à celle des troubles de la personnalité.

Une troisième catégorie de troubles est alors individualisée, *les troubles bipolaires III*. Ils correspondent aux épisodes dépressifs avec antécédents familiaux de bipolarité ou aux états maniaques pharmacologiquement induits. Cette dernière catégorie n'est pas répertoriée dans les systèmes usuels de classification (CIM-10 ou DSM-IV) mais devrait faire son apparition dans la cinquième édition du DSM en ne considérant que les formes induites.

La notion de spectre reflète un effort de réunification avec la réintégration dans un même champ de l'essentiel de ce qui avait été écarté de la psychose maniaco-dépressive kraepelinienne par Kleist et Leonhard. Le spectre bipolaire devient une maladie dont on décrit les différentes formes cliniques, la maladie bipolaire.

L'extension considérable du cadre de cette maladie rend compte cependant de situations cliniques très hétérogènes dans un modèle plus unitaire de type néo-kraepelinien mais qui accroît la complexité de l'approche pratique et théorique des troubles de l'humeur. Son élargissement devrait malgré tout permettre d'identifier des sujets à risque de développer la maladie bipolaire et penser plus rapidement à cette pathologie, face à tout type de dépression, et ce notamment dans les formes récurrentes.

Des travaux plus récents abordent la question de la vulnérabilité bipolaire dans la perspective de la potentialité à présenter un trouble du spectre bipolaire [2]. On note également l'émergence de la notion d'instabilité émotionnelle qui pourrait être le facteur de vulnérabilité commun aux affections bipolaires. Il existe plusieurs niveaux de vulnérabilité, un premier niveau familial (vulnérabilité génétique) un second individuel, les troubles bipolaires étant alors définis comme une vulnérabilité à présenter des fluctuations de l'humeur de manière récurrente.

Le concept de trouble bipolaire n'a donc cessé d'évoluer au cours du temps. La réorganisation de la nosographie des troubles de l'humeur est cependant loin d'être achevée. Elle ne rend pas compte de toutes les réalités cliniques observées et laissent encore de nombreuses questions en suspens. Certains problèmes restent entiers comme l'hétérogénéité de la forme unipolaire, la place des troubles schizo-affectifs, continuum ou association fortuite entre schizophrénie et troubles de l'humeur. Le découpage en formes multiples est sans doute source de confusion dans la mesure où certaines formes

appartiennent probablement à la même entité pathologique. Si la subdivision des troubles de l'humeur, en constant remaniement, a stimulé la recherche clinico-biologique, la difficulté réside dans l'absence de données scientifiques suffisantes pour fixer avec certitudes les bases biologiques ou psychologiques des troubles de l'humeur.

### III. Epidémiologie

#### 1. Prévalence

La prévalence du trouble bipolaire à cycle rapide s'élève à 13% dans l'étude initiale de Dunner et Fieve [51]; mais varie de 4,2 à 27 % des patients atteints de trouble bipolaires selon les études. La méta analyse réalisée en 2003 par Tondo et al., incluant 16 études et 1856 patients, retrouve une prévalence moyenne de 15,4 % [138]. Kupka la même année retrouve quant à lui une prévalence de 15% [87].

Le trouble bipolaire en lui-même est une entité pathologique particulièrement fréquente. L'ensemble des études internationales montre une prévalence sur la vie entière, selon les critères du DSM-IV, de 1 à 1,6 % de la population générale [123]. Tous les pays sont concernés. Dans le cas de la France, 500 000 patients seraient affectés par un trouble bipolaire [50].

Une étude réalisée en France entre décembre 2000 et avril 2002 (étude EPIMAN-II) incluant 958 patients atteints de trouble bipolaire I a montré une prévalence de cycles rapides de 9 %. [10]

#### 2. Incidence

L'incidence annuelle du trouble bipolaire à cycles rapides est de 15 % [123].

Les taux d'incidence annuelle (taux de nouveaux cas) pour le trouble bipolaire dans sa globalité varient selon les études et, surtout les méthodes utilisées. On peut le situer en France entre 10 et 40/100 000 habitants.

### 3. répartition selon le sexe

Les formes à cycles rapides surviendraient préférentiellement chez les femmes. On note en effet une prépondérance féminine dans 70 % des cas, qui contraste avec une répartition égale entre les sexes de l'ensemble des troubles bipolaires [3,101,138].

Aucun lien n'a cependant été démontré avec le cycle menstruel et ces formes surviendraient autant avant qu'après la ménopause [129].

Une récente méta-analyse rapporte cependant que cet écart entre les hommes et les femmes serait finalement plus réduit qu'on a bien pu le croire, les facteurs de risque des formes à cycles rapides étant eux-mêmes plus fréquents chez les femmes (hypothyroïdie, dépression, fréquence des troubles bipolaires de type II notamment)[138].

### 4. âge de début

L'âge moyen de début de la maladie bipolaire est en général identique chez les cycleurs rapides et chez les non cycleurs rapides [17] et se situe au cours de la troisième décennie de la vie (de 17 à 27ans selon les études), la médiane d'éclosion se plaçant aux alentours de 20 ans.

Il semble cependant qu'il y ait un rajeunissement de l'âge de début de la maladie bipolaire avec l'apparition de troubles évoquant ce diagnostic dès l'enfance et surtout l'adolescence. Il convient cependant de noter la grande hétérogénéité de l'âge de début du trouble bipolaire qui peut se déclarer dès la puberté et jusqu'à un âge avancé [123].

En ce qui concerne le trouble bipolaire à cycles rapides, 27 % des patients entrent dans la maladie par ce mode évolutif et présentent cette forme particulière dès le début de leur maladie. Pour les autres, il existe un décalage qui peut aller jusqu'à 10 ans entre le début des troubles affectifs et le début des cycles rapides [17].

## 5. Mortalité

### a. Mortalité suicidaire

L'existence de cycles rapides est classiquement considérée comme un facteur de risque de tentative de suicide mais plusieurs études comparatives entre cycleurs rapides et non cycleurs rapides ne valident pas cette donnée [90]. Il ne semble pas, en effet, que les patients bipolaires à cycles rapides soient plus à risque de comportements suicidaires que les autres patients bipolaires. En revanche, les tentatives de suicide, en cas de cycles rapides, seraient plus graves.

Le trouble bipolaire, dans sa globalité, est en revanche responsable d'une surmortalité suicidaire. Le risque de suicide est en effet 15 fois plus élevé que dans la population générale [59]. Dans la méta-analyse de Goodwin et Jamison (1990) qui a porté sur 29 études, il apparaît que 19 % des bipolaires décèdent par suicide, 25 % des sujets bipolaires ayant fait une tentative de suicide [61].

### b. Mortalité non suicidaire

Le trouble bipolaire est également associé à une importante surmortalité non suicidaire [61]. Celle-ci est doublée par rapport à la mortalité de la population générale, avec notamment un risque accru de mort violente. Les causes sont multifactorielles, on retrouve plus spécifiquement les comorbidités somatiques, l'alcoolisme et autres conduites addictives, la mauvaise hygiène de vie, les affections iatrogènes.

## 6. Morbidité

Le trouble bipolaire, qu'il soit à cycles rapides ou non, présente une lourde morbidité. Il affecte toute la vie des patients puisqu'il débute en moyenne avant 20 ans, que plus de 85 % des patients bipolaires présentent des récurrences au cours de leur vie, que la durée moyenne d'un épisode est de 4 à 13 mois et que ceux-ci surviennent à un rythme moyen de 0.6 par an (soit un tous les 2 ans). Les patients bipolaires passent donc en moyenne 20 % de leur vie dans des épisodes thymiques, (étude de Angst et Preisig menée sur une période d'observation de 27 ans) [7].

Il représente, selon l'OMS, la 6<sup>ème</sup> cause de handicap chez les personnes âgées de 15 à 44 ans et se trouve en neuvième position si l'on se réfère au nombre d'années de vie perdue ou en invalidité. Il est à l'origine d'un dysfonctionnement psychosocial et professionnel marqué chez 2/3 des patients. Ainsi, 40 % seulement des patients bipolaires,

suivis par Goldberg et al. ont eu une évolution favorable avec reprise d'une activité professionnelle au cours des 4 ans et demi qui ont suivi leur hospitalisation [59].

En termes de santé publique, la question est également primordiale avec des dépenses de santé considérables, estimées en France à 10 milliards d'euros (près de 80 % des dépenses qui sont occasionnées par la schizophrénie) [45].

#### **IV. Classification**

##### **1. Introduction**

Les troubles bipolaires à cycles rapides font leur apparition dans les classifications officielles en 1994. Après leur première définition en 1974 par Dunner et Fieve, de nombreuses études indépendantes ont confirmé leur existence. C'est à la suite d'une méta-analyse de Bauer et al. publiée en 1994 dans l'American Journal of Psychiatry [17] que le sous-groupe des cycles rapides est introduit dans la quatrième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) de l'Association Américaine de Psychiatrie [6].

Le DSM-III-r ne faisait en effet pas de distinction entre les troubles bipolaires I et II et n'indiquait pas de durée pour les épisodes maniaques, autorisant de possibles confusions entre les différentes formes ou états, notamment les cycles rapides, les états mixtes et la cyclothymie. Le groupe de travail, dirigé par Bauer a donc tenté de clarifier ces notions.

La notion de trouble bipolaire à cycles rapides n'apparaît en revanche pas dans la 10<sup>ème</sup> classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-10), classification actuellement utilisée en France.

##### **2. Classification du DSM-IV [6]**

Cette classification maintient la distinction unipolaire/bipolaire, tout en excluant le terme de maniaco-dépressif et individualise quatre types principaux de troubles bipolaires :

- *Le trouble bipolaire de type I*

Il se définit par la présence d'un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes accompagnés habituellement d'épisodes dépressifs majeurs. Le trouble est qualifié de bipolaire même en l'absence d'accès dépressif. C'est le plus typique.

- *Le trouble bipolaire de type II*

Il se définit par l'association d'au moins un accès dépressif majeur et d'un épisode d'hypomanie.

- *Le trouble cyclothymique*

Il est caractérisé par l'existence pendant au moins 2 ans de fluctuations de l'humeur de type dépressive ou hypomaniaque sans que ces oscillations thymiques puissent répondre aux critères d'un épisode caractérisé.

- *Le trouble bipolaire non spécifié*

Le DSM-IV permet de spécifier l'existence de cycles rapides pour les bipolaires I et II.

### 3. Classification de la CIM-10

La CIM-10 définit le trouble affectif bipolaire par la survenue d'au moins deux épisodes de type hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte. Ce cadre est subdivisé en sous-ensembles selon le type de l'épisode actuel (F31.0-F31.6). Le trouble bipolaire de type II n'est pas individualisé, il se confond avec le type I ou peut-être classé parmi « les autres troubles bipolaires ».

### 4. Le spectre bipolaire

Face à cette classification, d'autres propositions sont apparues mettant l'accent sur la nécessité de rechercher activement les symptômes d'hypomanie (y compris sub-syndromiques) bien souvent non repérés par le patient. Les différentes formes cliniques observées, bien que de frontières pas toujours bien nettes, sont alors considérées comme relevant du même spectre, appelé *spectre bipolaire* (notion défendue par des auteurs comme Klerman, Akiskal et Angst) [8]. L'élargissement de la notion de trouble bipolaire tient compte des manifestations atténuées et des traits de tempérament. Elle s'appuie également sur des considérations épidémiologiques retrouvant un caractère familial même dans le cadre de troubles mineurs.

Cette définition varie cependant selon les auteurs. Certaines caractéristiques montrent assez clairement que plus le spectre s'élargit, moins les différentes formes syndromiques s'apparentent au type I. Le diagnostic devient donc de plus en plus difficile pour toutes les formes éloignées.

## V. Clinique des troubles bipolaires à cycles rapides

### 1. Caractéristiques cliniques

#### A. Caractéristiques cliniques communes

La grande majorité des études comparatives ne montre pas de différence clinique, si ce n'est par leur fréquence, entre les cycleurs rapides et les non cycleurs rapides tant sur la sémiologie des épisodes dépressifs que sur celle des épisodes maniaques ou hypomaniaques [12].

La manie occupe une place centrale dans le concept de trouble bipolaire. C'est son repérage, y compris dans ses formes atténuées, qui permet d'affirmer la nature bipolaire d'un trouble de l'humeur. Les symptômes doivent se maintenir plus d'une semaine pour être significatifs [6].

L'accès dépressif correspond la description de l'épisode dépressif majeur du DSM-4 ou de la CIM-10. Il est variable dans sa sévérité, tous les tableaux du plus banal au plus sévère peuvent se rencontrer. Les symptômes doivent persister au moins deux semaines. C'est bien souvent la phase la plus invalidante de la maladie bipolaire avec un risque de chronicisation important. Elle est souvent plus longue avec un risque plus important de récurrence que la phase maniaque. [61]

De plus, lorsqu'elle est inaugurale, le diagnostic de bipolarité n'est pas toujours porté avec pour conséquence, un risque de virage maniaque ou bien d'évolution vers une forme à cycles rapides. La polarité dépressive du premier épisode est en effet corrélée à un plus grand risque d'évolution chronique, à une polarité dominante dépressive, à un risque suicidaire élevé et à une grande fréquence des cycles rapides (peut-être en lien avec une plus grande fréquence de prescription d'antidépresseurs). C'est de plus un mode d'entrée très fréquent dans la maladie bipolaire (50 à 66 % des patients). [61]

Akiskal estime que plus de la moitié des dépressions sont de nature bipolaire [1]. Il est donc essentiel de chercher des signes en faveur d'une maladie bipolaire (indices de bipolarité) devant tout tableau dépressif. Bowden propose d'évoquer le diagnostic de bipolarité devant toute dépression marquée par une labilité de l'humeur, un fort ralentissement, une tendance à l'hypersomnie et à l'hyperphagie [25]. L'âge de survenue du premier épisode dépressif serait nettement inférieur dans le trouble bipolaire (10 ans plus tôt que pour la dépression unipolaire).

## B. Caractéristiques propres

Certains auteurs ont en revanche attribué aux cycles rapides des caractéristiques propres qui justifient d'en faire un sous-type à part entière.

### a. Résistance aux sels de lithium

La caractéristique la plus communément admise et déjà rapportée par les premières observations, est représentée par la mauvaise réponse au traitement prophylactique par les sels de lithium. Dans l'étude de Dunner et Fieve, portant sur 55 patients, la prévention des récurrences maniaques s'est avérée un échec chez 82 % des patients à cycles rapides contre 41% des autres patients. Cette observation a été répliquée par la suite dans de nombreuses études et concernerait 72 à 82 % des patients à cycles rapides [51].

Il a été cependant souligné, et ce dès l'étude de Dunner et Fieve, que, quand bien même le lithium n'avait que peu d'action prophylactique, il atténuait la sévérité des accès thymiques et raccourcissait leur durée. De plus, il semblerait qu'il y ait une meilleure réponse au lithium chez ces patients dans les cas où l'on a pris soin de ne pas leur coprescrire d'antidépresseurs [85].

La prescription de lithium chez ces patients reste donc légitime, éventuellement en association avec d'autres thymorégulateurs.

### b. Association aux troubles bipolaires de type II

L'apparition de cycles rapides serait plus fréquente chez les bipolaires de type II [39,86]. Cette observation est corrélée au fait que les patients débutent plus volontiers un trouble bipolaire à cycles rapides par une dépression inaugurale (ce qui est aussi le cas des troubles bipolaires de type II) et que les récurrences dépressives, véritables noyau dur du troubles bipolaires à cycles rapides, ne sont que peu prévenues par la prescription de lithium et potentiellement aggravées par la prescription d'antidépresseurs [33].

### C. Forme clinique à cycles ultra-rapides

Certains patients présenteraient des cycles encore plus courts, de l'ordre de 48 heures, appelés ultra-rapides, voire même ultradiens (ou ultra-ultra-rapides) lorsque les variations se produisent d'un jour à l'autre [84].

Ces variations, à oscillations ultrarapides, parfois même sur la même journée deviennent alors très difficiles à distinguer des états mixtes ou de certains troubles de la personnalité (borderline en particulier). Les épisodes thymiques, d'une durée alors très brèves, peuvent se succéder sans intervalle libre. Ils réalisent alors un état mixte qui pourrait constituer un modèle de cycles rapides dans ses formes ultimes où dépression et manie coexistent au même moment. Il ne semble cependant pas que l'apparition d'un état mixte soit un élément prédictif d'une accélération des cycles [79].

D'après Alarcon qui s'appuie sur une revue de la littérature, les cycleurs ultrarapides se distingueraient des cycleurs rapides par les éléments suivants : début tardif, sexe plus souvent masculin, trouble d'emblée de type cycles rapides [3].

## 2. Caractéristiques évolutives

### A. Des troubles bipolaires à cycles rapides

Les troubles bipolaires à cycles rapides peuvent apparaître à tout moment de l'évolution de la maladie bipolaire. Ce mode évolutif peut être, en effet, spontané (il a été décrit chez certains patients maniaco-dépressifs il y a plus d'un siècle, avant même l'avènement des psychotropes) ou déclenché par la prescription d'antidépresseurs.

La cyclicité rapide n'est cependant pas une modalité évolutive stable [43]. Les patients à cycles rapides présentent durant l'année précédant l'apparition des cycles rapides significativement d'épisodes thymiques que les patients bipolaires ne devenant pas cycleurs rapides. Selon Bauer et al., 53 % des patients cycleurs rapides ne le sont plus l'année suivante [17].

On distingue

- les patients bipolaires présentant d'emblée des cycles rapides inauguraux (20 à 30 % des cas) développés souvent sur des tempéraments affectifs prémorbides dépressifs, hyperthymiques ou cyclothymiques. Ils représentent alors le mode d'entrée dans la maladie.
- des patients bipolaires évoluant secondairement vers une accélération de la fréquence des accès (80% des cas) avec passage progressif en cycles rapides et

chez lesquels on retrouve très souvent des antécédents de prescription d'antidépresseurs.

L'entrée dans une phase à cycles rapides se ferait le plus souvent par un épisode dépressif et concerne plus souvent les troubles bipolaires à début précoce avant 17 ans [43].

La présence de cycles rapides allongerait la durée d'évolution de la maladie bipolaire et favoriserait le risque de chronicisation (absence de rémission symptomatique) [17].

L'amélioration sous traitement est lente mais se ferait vers un retour à un profil évolutif classique à partir de la troisième année. Coryell et al. ont montré que le phénomène des cycles rapides est limité dans le temps pour la quasi-totalité des patients bipolaires. Sur 39 patients présentant des cycles rapides à l'entrée dans l'étude, seul un conserve une évolution de ce type au bout de 5 ans de suivi [41].

Maj et al. mettent en évidence, quant à eux, la persistance de cycles rapides sur 5 années de suivi chez 19 % des patients malgré la mise en place d'un traitement thymorégulateur (étude prospective de 5 ans, sur 37 patients bipolaires à cycles rapides comparés à un groupe de 74 patients bipolaires non cycleurs rapides) [100].

Il est possible que le phénomène de cycles rapides soit spontanément résolutif au bout de plusieurs mois ou années. Cependant, les patients passés par une forme à cycles rapides restent résistants au lithium alors même qu'ils ont retrouvé un cours évolutif à cycles lents [85,143]. La cyclicité rapide semble associée à un taux moindre de rémission.

## B. des troubles bipolaires dans leur ensemble

La connaissance de l'évolution naturelle de la maladie dans son ensemble est actuellement délicate. D'une part, les études anciennes sont parfois difficiles à interpréter en raison des changements intervenus dans les critères diagnostiques et dans les paramètres retenus pour quantifier l'évolution. D'autre part, les études plus récentes, plus fiables sur le plan méthodologique, concernent des patients traités. Kraepelin, le premier, notait l'extrême variabilité clinique au cours de l'évolution de la maladie, avec une tendance à l'aggravation spontanée, représentée par la diminution des intervalles libres entre les épisodes successifs et un raccourcissement de la longueur des cycles à chaque récurrence.

La définition de l'âge de début en ce qui concerne le trouble bipolaire est variable [59]:

- 15 ans pour l'âge d'apparition des premiers symptômes
- 18,7 ans pour l'âge du diagnostic
- 22 ans pour le premier traitement
- 25,5 ans pour l'âge de la première hospitalisation

Le nombre des épisodes est très variable d'un patient à l'autre. On retrouve un épisode maniaque chez 53 % des patients et plus de trois chez 28 % des patients. Mais leur nombre est probablement sous-évalué en raison de formes atténuées de la maladie non repérées.

La durée d'un épisode thymique est en moyenne de 4 à 13 mois, la durée des épisodes dépressifs reste cependant le plus souvent supérieure à celle des épisodes maniaques. Selon une étude française, la durée moyenne d'hospitalisation pour un accès maniaque est de 32 jours [50]

5 ans après un épisode index, 70 à 80 % des patients ont souffert de rechutes ou récidives, même s'ils ont été traités préventivement. 50% de ces rechutes se produisent dans l'année qui suit la sortie de l'hôpital. Dans 50 % des cas, les épisodes maniaques sont suivis d'une phase dépressive. Les mécanismes qui sous-tendent l'apparition d'une polarité dominante des épisodes thymiques restent à ce jour inconnus. [20]

### 3. Principales formes cliniques du trouble bipolaire

#### A. Le trouble bipolaire I

Il est classique d'individualiser deux types principaux de troubles bipolaires : le trouble bipolaire I et le trouble bipolaire II.

Le trouble bipolaire I est le plus typique et est caractérisé par un ou plusieurs états maniaques ou mixtes habituellement accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs (le trouble sera qualifié de bipolaire même en l'absence de trouble dépressif). Le diagnostic est principalement posé à partir de l'épisode maniaque.

#### B. Le trouble bipolaire II

Le diagnostic de trouble bipolaire II, isolé en 1970 par Dunner, est posé lors de l'association d'au moins un épisode dépressif majeur et d'au moins un épisode d'hypomanie. C'est une forme très invalidante avec un taux de suicide tout aussi important. Le trouble dépressif est au premier plan. L'hypomanie peut-être insidieuse, elle n'a ni l'acuité ni la sévérité d'un accès maniaque franc.

Les épisodes d'hypomanie sont d'un diagnostic difficile et sont globalement sous-estimés car ils sont soit confondus avec des épisodes de mieux être chez des patients avant tout connus pour être des dépressifs, soit tout simplement perçus comme un trouble de la

personnalité fréquemment qualifiée de limite, borderline ou névrotique. Leur diagnostic est pourtant fondamental. En effet, la majorité des études a montré une gravité excessive de ces formes, notamment en matière de suicide et d'évolution péjorative. Le pronostic est conditionné par un diagnostic précoce et une orientation thérapeutique précise. [61]

Cette forme de bipolarité débiterait à un âge plus précoce, les récurrences y seraient plus fréquentes, la comorbidité anxieuse plus importante, le risque de cyclicité rapide plus important [90].

### C. Formes à début précoce [90]

Les formes à début précoce, inférieur à 18 ans, sont associées à un moins bon pronostic. Elles requièrent une attention toute particulière, d'autant que leur diagnostic est souvent retardé.

Leur profil clinique et évolutif est particulier, suggérant la définition d'un sous-groupe spécifique du trouble bipolaire.

On retrouve un risque familial accru, un plus grand nombre de récurrences, souvent plus sévères, un plus grand nombre d'épisodes mixtes, de cycles rapides, des périodes euthymiques plus courtes. Le risque suicidaire est plus élevé. Les comorbidités sont plus importantes avec l'association fréquente de symptômes psychotiques, de troubles graves des conduites, de troubles anxieux et de troubles addictifs. Elles répondent moins bien au traitement thymorégulateur et leur évolution se fait plus fréquemment vers une chronicisation. L'ensemble rend compte d'un plus grand nombre d'hospitalisations.

Ces formes à début précoce seraient caractérisées par une plus grande réactivité et instabilité émotionnelle, même dans les périodes d'euthymie.

## 4. Facteurs de risque du trouble bipolaire à cycles rapides

De nombreux facteurs peuvent favoriser la survenue d'un cycle rapide. On note tout particulièrement :

- le sexe féminin

Le trouble bipolaire est plus fréquent chez la femme (prépondérance de 70 %). Certaines études, en particulier celle de Corryel et al., ont néanmoins montré qu'après

contrôle pour le nombre d'épisodes dépressifs et la prescription d'antidépresseurs, l'association entre sexe féminin et cycles rapides disparaît [41].

- le trouble bipolaire de type II,

Les cycles rapides sont également plus fréquents chez les bipolaires de type II ainsi qu'en cas de récurrences dépressives répétées [41,85].

- un épisode index dépressif avec alternance de dépression et d'hypomanie [11],

- comorbidités addictives avec abus ou dépendance aux toxiques et à l'alcool,

- la prescription d'antidépresseurs,

Les formes à cycles rapides apparaissent largement favorisées par la prescription d'antidépresseurs, d'autant plus que ces antidépresseurs sont prescrits chez une femme.

- la survenue d'une hypothyroïdie,

Cette hypothèse a retenu l'attention de certains auteurs. Certaines études ont suggéré que les patients atteints d'hypothyroïdie verraient leur trouble évoluer plus facilement vers une forme à cycles rapides. Elles ne permettent cependant pas de l'affirmer [43].

- les antécédents de maltraitance physique ou sexuelle,

Il est à noter que ces dernières circonstances sont plus fréquentes chez les femmes.

En revanche, la survenue de cycles rapides n'apparaît pas liée aux antécédents familiaux de cycles rapides.

## 5. diagnostic différentiel

### A. généralités

Le trouble bipolaire peut être source d'importantes difficultés diagnostiques. Le retard diagnostique est fréquent, le diagnostic de trouble bipolaire n'étant souvent porté qu'après, en moyenne, 8 ans d'évolution [77]. Ainsi, un tiers des patients demandeurs de soins après un premier épisode recevra un diagnostic erroné. Le trouble bipolaire est donc souvent pris en charge bien après l'apparition des premiers symptômes. La recherche systématique des indices de bipolarité, notamment lors d'un premier épisode dépressif, est importante dans toute pathologie psychiatrique. Les formes frontières restent parfois difficiles à discerner d'autres pathologies, les comorbidités constituant également un exemple des nombreux pièges qui compliquent l'accès au diagnostic.

### B. Diagnostic différentiel avec des formes secondaires

Il convient d'éliminer en tout premier lieu une affection médicale générale : maladies neurologiques, AVC, lésion ou tumeur frontale, maladies endocriniennes (thyroïde, axe corticotrope), maladies auto-immunes (lupus érythémateux) puis en second lieu une affection secondaire à une prise de toxiques ou de médicaments (cocaïne, interféron, corticoïdes notamment). Des associations avec la sclérose multiple, un retard mental, un traumatisme crânien ou à une épilepsie temporelle ont également été décrites.

### C. Diagnostic différentiel avec un trouble dépressif unipolaire

Lorsque la maladie débute par un état dépressif majeur, la question de savoir si cet état appartient à un trouble bipolaire ou unipolaire se pose. La dépression bipolaire a un profil évolutif différent et requiert une prise en charge spécifique, notamment sur le plan médicamenteux, en raison du risque de virage maniaque et d'induction de cycles rapides sous antidépresseur. Les enjeux suivants deviennent alors essentiels : détecter les potentiels épisodes d'excitation pathologique (hypomanie), souvent passés inaperçus, et évaluer les facteurs prédictifs de l'évolution d'un épisode dépressif majeur vers un trouble bipolaire [135].

Le dépistage des épisodes hypomaniaques nécessite une évaluation clinique fine et l'utilisation éventuelle de questionnaires de repérage spécifiquement développés pour une utilisation dans le trouble bipolaire. Les cliniciens ont à leur disposition plusieurs outils, en particulier le questionnaire d'hypomanie de Angst ou bien le MDQ (Mood Disorder Questionnaire) d'Hirschfeld. Le MDQ est un auto-questionnaire bref comportant 13 questions avec 2 questions supplémentaires, l'une testant la présence de plusieurs

symptômes durant la même période et l'autre effectuant une évaluation semi-quantitative du retentissement psychosocial de l'épisode détecté. Cet instrument permet d'identifier 7 patients bipolaires sur 10. Il a une bonne sensibilité (73%) et très bonne spécificité (90%). [75]

Comme nous l'avons vu précédemment, la recherche des indices de bipolarité lors de l'épisode dépressif doit également être systématiquement réalisée.

#### D. Diagnostic différentiel avec des troubles de la personnalité

Les troubles bipolaires sont souvent confondus en début d'évolution avec certains troubles de la personnalité, en particulier avec les personnalités de type histrionique, psychopathique ou état limite. Ces troubles de la personnalité sont d'autre part associés à environ 30% des sujets bipolaires. Ces particularités soulignent la difficulté du diagnostic entre troubles thymiques et certains troubles de la personnalité [63].

Dans une étude de Schiavone *et al.* en 2004, les troubles de la personnalité les plus souvent associés au trouble bipolaire sont : la personnalité borderline (41%), la personnalité narcissique (20,5%), la personnalité dépendante (12,8%), la personnalité histrionique (10,3%) [125].

#### E. Le cas particulier de la personnalité borderline

La personnalité borderline ou état limite est un diagnostic difficile et controversé. Les symptômes cliniques rencontrés dans cette pathologie peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec les troubles bipolaires, notamment dans leur forme à cycles rapides, tant ils évoquent parfois les variations thymiques de la bipolarité [63].

Certains liens entre personnalité borderline et troubles bipolaires pourraient d'autre part expliquer ces difficultés diagnostiques. Les similitudes observées entre les deux pathologies ont en effet conduit certains auteurs à classer ce type de personnalité dans le spectre bipolaire suscitant un vif débat aussi bien sur le plan nosographique que thérapeutique.

De nombreuses études rapportent, en effet, une forte comorbidité entre personnalité borderline et troubles de l'humeur, supérieure à celle qui existe avec les autres troubles de la personnalité (jusqu'à 15% dans une étude d'Akiskal [2], contestée cependant pour sa méthodologie). Des études familiales ont par ailleurs montré une agrégation familiale avec comorbidité entre ces deux pathologies au sein de mêmes familles. Enfin il existe des similarités de réponses aux traitements avec notamment une efficacité commune des thymorégulateurs pour les deux pathologies.

Que la personnalité borderline appartienne au spectre bipolaire ou en soit indépendante, les erreurs diagnostiques entre ces deux familles sont fréquentes. Selon Akiskal et al., sur une série de 100 patients consultants en psychiatrie pour un diagnostic de personnalité limite, 25 % ont les critères d'un trouble bipolaire de type II ou de cyclothymie sur un suivi de quelques mois [2].

Chantal Henry et al en 2004 ont exploré l'existence d'éventuels traits communs aux troubles bipolaires et aux états limites. Ils ont montré que le trait commun le plus caractéristique est celui de l'instabilité émotionnelle mais que la tonalité et le type de variation d'humeur permettent de les distinguer relativement bien. Les patients borderline passent surtout de l'euthymie à des affects de colère ou d'anxiété, tandis que les patients bipolaires passent d'un état euthymique à des affects à tonalité dépressive ou exaltée. De plus, les patients borderline se sont distingués des autres groupes par une plus grande impulsivité ainsi que par une plus grande agressivité [72].

## 6. Aspects pronostiques

### A. Particularités du trouble bipolaire à cycles rapides

Le pronostic des troubles bipolaires à cycles rapides est généralement considéré comme mauvais, notamment du fait de la moins bonne réponse au lithium.

Selon Coryell et al ; les cycles rapides sont associés à un taux de rémission inférieur à celui des bipolaires classiques durant la seconde mais pas la troisième, quatrième et la cinquième année de suivi [42]. Le pronostic doit donc être considéré comme moins grave qu'il n'est admis. Cependant, tant qu'ils persistent, les cycles rapides sont à l'origine d'un handicap socioprofessionnel considérable. Si l'augmentation du risque suicidaire n'a pas été confirmée, les tentatives de suicide sont plus graves. Les cycleurs rapides souffrent d'une morbidité plus lourde avec un taux d'hospitalisations également plus important [42].

L'évolution du trouble bipolaire, en règle générale, reste malgré tout très variable allant de la rémission plus ou moins complète à la chronicité. On note dans tous les cas une importante surmortalité. L'étude de Goldberg ne retrouve un taux d'évolution favorable que dans 40% des cas environ [59].

## B. Facteurs influençant le pronostic des troubles bipolaires

De nombreux facteurs influencent le pronostic général des troubles bipolaires. Les facteurs de mauvais pronostic recoupent certains facteurs de risques des cycles rapides. Ont été notés :

- un âge de début précoce, inférieur à 18 ans,
- un niveau socio-économique bas,
- des antécédents familiaux de troubles de l'humeur,
- un épisode index dépressif ou mixte,
- la présence d'éléments psychotiques, surtout s'ils ne sont pas congruents à l'humeur,
- la présence de comorbidités, notamment antécédents de dépendance à l'alcool ou de troubles anxieux,
- le nombre d'épisodes antérieurs, d'autant plus qu'ils sont nombreux et graves,
- la survenue d'évènements de vie stressants, traditionnellement considérés comme négligeables au regard des facteurs endogènes mais plusieurs études ont montré qu'ils jouent un rôle dans l'apparition des premiers épisodes mais aussi dans le risque de rechute ultérieure. Parmi les facteurs précipitants, on peut souligner les séparations, les deuils, les difficultés professionnelles, les problèmes conjugaux, ou bien des évènements positifs mais fragilisant comme une promotion ou une naissance. Le type de décompensation n'est pas dépendant de la nature de l'évènement lui-même.

Le trouble bipolaire souffre d'un retard diagnostique d'en moyenne 8 ans après le début de la maladie [77]. Or ce retard diagnostique a un impact majeur sur le pronostic et l'évolution de la maladie puisque c'est durant cette période que vont s'installer les principales complications sociales familiales professionnelles et la plupart des comorbidités. Le dépistage précoce, le traitement adapté dès le premier épisode revêt donc un intérêt tout particulier

## C. Pronostic à long terme des troubles bipolaires

Si, globalement, le pronostic de la maladie bipolaire apparaît relativement bon, les évolutions défavorables, notamment sous la forme de cycles continus ou rapides ou encore sous la forme de persistance de symptômes a minima, ne sont pas rares. Les patients atteints de trouble bipolaire présentent une symptomatologie thymique durant près de la moitié du temps de l'évolution de leur maladie. Les patients indemnes de récurrences sont minoritaires et la fréquence des symptômes résiduels invalidants est élevée. Les troubles cognitifs peuvent s'aggraver progressivement. Le devenir des troubles bipolaires en termes

de probabilité de récurrences demeure problématique avec un risque de chronicisation (5 à 25 % selon les définitions) ou d'évolution vers des formes à pronostic plus péjoratif et la difficulté à obtenir des rémissions prolongées. [20]

On a classiquement, et longtemps, considéré que les troubles bipolaires se caractérisaient par une récupération complète entre les accès ainsi que par un pronostic favorable par opposition à la schizophrénie. Une importante littérature faite d'études à court et long terme sur l'évolution et le pronostic va à l'encontre de ces principes. Ces études ont permis en effet d'objectiver la fréquence des symptômes résiduels invalidants, la difficulté à obtenir des rémissions prolongées chez de nombreux patients, l'existence de troubles cognitifs d'aggravation progressive ainsi que la très grande fréquence des pathologies psychiatriques et somatiques comorbides. Tous ces éléments font de la maladie bipolaire une maladie chronique handicapante, la question de la récupération fonctionnelle rendant mieux compte de la réalité de l'évolution que la rémission symptomatologique. Le pronostic de cette maladie est clairement lié à la prévention des récurrences. C'est là où se situe tout l'enjeu du traitement prophylactique.

L'évolution à long terme est surtout marquée par 2 conséquences de grande importance, la survenue de comportements suicidaires et les répercussions psychosociales.

## 7. Les complications

### A. Le risque suicidaire

#### a) Généralités

Le suicide est un risque évolutif majeur de la maladie bipolaire. Le risque suicidaire en population bipolaire est 15 fois plus élevé qu'en population générale et les idées de suicide seraient quasi constantes. Les études récentes montrent jusqu'à 19% de décès par suicide. Il est estimé entre 25 et 50 % sur la vie entière d'un sujet bipolaire. [61]

Le sex-ratio est de un homme pour une femme, il est de 3 hommes pour une femme dans la population générale des suicidés.

Il apparaît donc primordial de pouvoir repérer au sein des patients bipolaires, le plus précocement possible, ceux qui présentent un risque de comportement suicidaire

#### b) Les facteurs de risques [90]

Les facteurs de risque suicidaire sont les suivants :

- antécédents personnels ou familiaux de tentatives de suicide,
- âge de début précoce du 1<sup>er</sup> épisode,

- la présence d'un état mixte, d'un virage maniaque et selon les études, l'existence de
- cycles rapides (classiquement cités bien que controversés)
- bipolarité de type II,
- trouble à forte polarité dépressive,
- présence de comorbidités psychiatriques et notamment addictives,
- évènement de vie stressant,
- une 1<sup>ère</sup> hospitalisation pour un trouble psychiatrique,
- la mauvaise observance thérapeutique.

Le lithium aurait un effet protecteur contre le suicide mais cette action préventive n'apparaît qu'après une certaine durée de traitement dont le seuil est estimé à 2 ans. En outre, le risque suicidaire est majoré à l'arrêt du lithium.

## B. Les complications psychosociales

### a) Généralités

Les études de suivi ont montré des résultats plutôt pessimistes quant aux conséquences psychosociales de la maladie bipolaire, souvent fréquentes, sévères et durables avec un pronostic fonctionnel préjudiciable :

- 1/3 des patients présentent une détérioration sociale marquée à 3 ans.
- 50 % sont inactifs
- 30 à 40 % ont une pension d'invalidité à 10 ans

Tous les domaines de la vie sont touchés : professionnel, financier, amical ou sentimental avec une diminution des capacités à établir et à maintenir des relations interpersonnelles autant qu'à assumer un travail, à avoir des activités de loisirs et à faire face au besoin de la vie quotidienne.

Ces complications sont la conséquence directe de la maladie mais aussi parfois la conséquence du traitement lui-même et de ses effets secondaires. La mauvaise observance thérapeutique et les interruptions de traitement, en particulier celle du lithium, expliqueraient 75 % des récurrences. L'utilisation itérative d'antidépresseurs peut favoriser l'évolution vers un cycle rapide.

Le risque élevé de perturbations sociales est lié à plusieurs causes :

- le diagnostic souvent trop tardif, posé après 8 à 10 ans d'évolution en moyenne, après 3,5 diagnostics différents et l'intervention de 5 médecins différents [77]
- la gravité des épisodes,

- l'évolution chronique,
- la fréquence des formes résistantes, en raison de la mauvaise observance du traitement notamment,
- la fréquence des formes compliquées, comme les formes à cycles rapides ou les formes rémittentes sans intervalles libres,
- la fréquence des comorbidités.

Une femme atteinte d'un trouble bipolaire ayant débuté à l'âge de 25 ans perd en moyenne 9 années d'espérance de vie, 14 années de vie professionnelle active et 12 années de vie en bonne santé par rapport à une personne de la population générale, risque suicidaire exclu [3].

#### b) Les différentes complications

- Complications familiales : fréquence élevée des divorces (Le taux de divorce est nettement plus élevé chez les bipolaires, multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale [77]), des séparations ou du célibat. 90 % des membres de l'entourage d'un malade bipolaire rapportent une souffrance psychique.
- Conséquences socioprofessionnelles : l'étude EMBLEM montre des répercussions professionnelles chez 68 % des patients : dégradation du statut professionnel, diminution des revenus par exemple. Seul 16 % ont un emploi à temps plein et 22 % à temps partiel.
- Conséquences médico-légales : elles ont été longtemps sous-évaluées. Le taux d'antécédents judiciaires est 2 fois plus élevé chez les patients bipolaires.

### 8. Etiopathogénie des troubles bipolaires à cycles rapides

#### A. \_Rôles des antidépresseurs dans l'accélération des cycles

L'action délétère des antidépresseurs sur le cours du trouble bipolaire à cycles rapides reste donc une notion difficile à apprécier, cette particularité provenant surtout de résultats d'études rétrospectives et d'observations cliniques. La responsabilité des antidépresseurs dans l'accélération des cycles de la maladie bipolaire est en effet difficile à mettre en évidence. La réalisation d'études en double aveugle avec un groupe patients sous antidépresseurs et l'autre sous placebo n'est pas réalisable pour des raisons éthiques. De

plus, avec le temps, de nombreux patients présentent spontanément une augmentation de la fréquence des épisodes. Lewis et al. observent 41 % d'inversion de l'humeur de dépression en manie chez des sujets bipolaires non traités. La majorité des auteurs s'accordent cependant à mettre en cause les antidépresseurs dans l'induction de cycles rapides [95].

La première grande étude décrivant la survenue de cycles rapides à la suite d'une exposition à des traitements antidépresseurs a été réalisée par Koukopoulos en 1980. Elle a porté sur l'observation, pendant 18 ans en moyenne de 434 patients bipolaires (étude rétrospective sur 13 ans et prospective sur 5 ans) et a dénombré 20% de cycles rapides. Cette étude constate également que sur les 118 patients à cycles rapides suivis, 32 étaient d'emblée des cycleurs rapides, alors que 82 avaient initialement évolué sur un mode différent. Ce n'est qu'à la suite de traitement antidépresseur que la maladie a évolué vers une forme à cycles rapides. De plus, les cycles rapides se sont révélés résistants au lithium tant que les antidépresseurs étaient maintenus. [85]

Plusieurs autres études ont montré des résultats équivalents, notamment celle de Wehr en 1988 (51 patients) [143], celle d'Altshuler en 1995 (51 patients) [4] et celle de Ghaemi en 2000 (85 patients). Wehr a démontré que 20% de l'échantillon total des patients étudiés avaient des cycles rapides clairement associés à l'utilisation d'antidépresseurs. Les antidépresseurs les plus étudiés ont été les tricycliques et les IMAO [143].

Il existerait ainsi un risque de 30 à 40 % d'induction de l'accélération des cycles par prescription inappropriée d'antidépresseurs [143].

L'association entre troubles bipolaires II et cycles rapides est par ailleurs rapportée dans de nombreuses études. Or il a été montré que la symptomatologie dépressive représente l'essentiel de cette forme. Judd et al. (2003) ont rapporté que les patients bipolaires II ont des symptômes dépressifs 51 % du temps pendant le traitement à long terme, comparativement à 1,3 % du temps en phase hypomaniaque. Le ratio temps dépression-manie a donc été de 37 à 1. De même chez les patients bipolaires de type I, la symptomatologie dépressive a été 3 fois plus fréquente que la symptomatologie maniaque ou hypomaniaque. Dans la forme à cycles rapides, la dépression représente également la symptomatologie la plus fréquemment observée. Il est probable que cette caractéristique incite les médecins à prescrire davantage d'antidépresseurs. [81]

Toutefois, certains experts estiment que le risque de déstabilisation de l'humeur par les antidépresseurs peut avoir été surestimé et que la dépression elle-même plutôt que les traitements antidépresseurs peut être responsable de l'apparition de cycles rapides. Dans une étude prospective en 1992, Coryell et al. n'ont pas retrouvé d'association entre antidépresseurs et cycles rapides [41].

Les recommandations pour le traitement des troubles bipolaires reflètent cependant l'opinion selon laquelle les antidépresseurs représentent un risque de déstabilisation de l'humeur et sont donc contre-indiqués dans les cycles rapides.

## B. La théorie du Kindling [119]

Pour expliquer les rechutes successives sans cause apparente, R.Post avance en 1986 l'hypothèse de la *sensitization* (ou sensibilisation comportementale) et du kindling. La théorie du kindling ou littéralement « embrasement » apporte un modèle électrophysiologique permettant de mieux comprendre certains mécanismes des troubles bipolaires, en particulier ceux à l'origine des cycles rapides.

R.Post a observé que l'administration d'impulsions électriques transcrâniennes, à un certain seuil d'intensité, déclenche des crises d'épilepsie chez la souris. Lors du renouvellement de l'expérience, on remarque que des intensités de moins en moins importantes peuvent provoquer des crises similaires, jusqu'à l'obtention de crises spontanées, sans stimuli inauguraux. Tout se passe comme si ces souris étaient devenues hypersensibles jusqu'au déclenchement spontané de crises comitiales. Post parle alors d'un phénomène d'embrasement ou kindling signifiant une hypersensibilisation au stress électrique.

Ces observations, les données anamnestiques et la mise en évidence de l'efficacité thymorégulatrice des anticonvulsivants ont conduit R.Post à l'idée selon laquelle la physiologie des troubles bipolaires obéirait à des lois analogues dans lesquelles interviendraient les stress biologiques, psychologiques et sociaux répétés. L'ensemble des stimulations provoquées induirait une sensibilisation des neuromédiateurs cérébraux se traduisant par une baisse du seuil de réactivité aux stress ultérieurs et donc faciliteraient l'apparition d'un nouvel accès thymique.

Le trouble de l'humeur deviendrait ainsi autonome au fur et à mesure des épisodes, directement dépendant du stress qui le provoquerait. Le contexte psychopharmacologique déterminerait la polarité maniaque ou dépressive de l'accès.

L'hypothèse de Post rejoint les données expérimentales les plus récentes dans lesquelles une fragilisation du patrimoine neuronal est retrouvée en cas d'exposition à des stress répétés. Cette hypothèse souligne l'intérêt à traiter précocement les troubles, chaque épisode représentant une marche de fragilisation vis-à-vis d'épisodes ultérieurs.

### C. Anomalies thyroïdiennes

L'hypothèse d'un dysfonctionnement thyroïdien comme facteur favorisant l'apparition de cycles rapides a retenu l'attention de certains auteurs (Cowdry en 1988, Kusalic en 1992 notamment). [43,88]

D'une part, les patients à cycles rapides traités par lithium seraient plus susceptibles de développer des hypothyroïdies (de 8 à 19%), probablement induites par le lithium. D'autre part, les patients atteints d'hypothyroïdie verraient leurs troubles bipolaires évoluer plus préférentiellement vers des cycles rapides.

Cependant, même si ces études suggèrent un effet dysrégulateur de l'humeur des hormones thyroïdiennes ou une action de résistance aux traitements thymorégulateurs, elles ne permettent pas de l'affirmer.

Les autres anomalies neuro-endocriniennes apparaissent peu spécifiques des troubles bipolaires. Les données de la littérature ne permettent en effet pas d'identifier de caractéristiques endocriniennes particulières au trouble bipolaire.

### D. Aspects génétiques

Les études familiales ne retrouvent aucun cycleur rapide parmi les parents des patients atteints de trouble bipolaire à cycle rapide (Nurnberger et al 1988) [113].

Ces données suggèrent que les facteurs génétiques ne jouent pas de rôle dans la détermination des patients bipolaires qui pourraient évoluer vers une forme à cycles rapides.

## 9. Conclusion

Le trouble bipolaire à cycles rapides apparaît comme une modalité évolutive complexe, multifactorielle, extrêmement invalidante et difficile à traiter. La majorité des études épidémiologiques, cliniques, évolutives et familiales ayant comparé des cycleurs rapides à des non cycleurs rapides tendent en effet à valider les troubles bipolaires à cycles rapides comme une entité autonome mais à en restreindre la portée à une forme évolutive des troubles bipolaires, en particulier sous l'influence de facteurs prédisposant.

Cette forme reste difficile à prendre en charge et doit être identifiée en raison des implications thérapeutiques particulières.

## **VI. Traitement du trouble bipolaire à cycles rapides**

### 1. Généralités

Le trouble bipolaire à cycles rapides représente une catégorie de patients difficiles à prendre en charge avec l'arsenal thérapeutique habituel, la complexité de cette pathologie requérant une attention toute particulière. Bien que la plupart des études montrent que seuls 10 à 20 % des patients atteints de trouble bipolaire développent une forme à cycles rapides, leur prise en charge reste un sujet de préoccupation pour les psychiatres en raison du risque élevé de résistance au traitement.

Dans une méta-analyse portant sur 16 études, Tondo et al., en 2003, confirment que le trouble bipolaire à cycles rapides est associé à une moindre efficacité de tous les traitements évalués. Les comparaisons directes de traitements spécifiques de patients atteints de cycles rapides sont rares et n'ont fourni aucune preuve de la supériorité d'un traitement sur l'autre [138].

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la maladie bipolaire en elle-même, le but du traitement va donc être de traiter l'accès thymique puis de prévenir ou d'atténuer au long cours les récurrences maniaques ou dépressives, de réduire l'intensité de la symptomatologie sub-syndromique, d'éviter les complications, de contrôler le risque suicidaire ainsi que d'améliorer le pronostic social et la qualité de vie des sujets atteints.

Il est, dans cette perspective, essentiel d'obtenir le diagnostic le plus précis de l'épisode thymique en cours et par la suite, du trouble dans sa globalité. En effet, il convient de traiter la maladie et non simplement les épisodes, en choisissant les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité comme en repérant les éléments prédictifs de la réponse attendue au traitement, le premier objectif étant d'assurer la sécurité du patient. Ainsi en cas de risque suicidaire élevé ou de comorbidités psychiatriques, le suivi en milieu hospitalier sera préféré.

Le traitement d'un patient bipolaire ne se conçoit plus actuellement comme seulement pharmacologique. La prise en charge doit être globale prenant en compte à la fois l'état clinique mais aussi l'évolution longitudinale comme les interactions avec l'environnement. La prise en charge associe le traitement médicamenteux à un certain nombre d'autres mesures alliant l'information du patient à sa protection. Cette prise en charge psychosociale joue un rôle important en améliorant pour le patient la compréhension

de sa maladie, en favoriser l'alliance thérapeutique, en diminuant la vulnérabilité aux épisodes ultérieurs.

## 2. Les premières mesures

Dans le trouble bipolaire à cycles rapides, la première des mesures préconisée est la recherche et le traitement des comorbidités favorisant l'apparition de cette forme clinique (hypothyroïdie, iatrogénie, abus d'alcool). Puis vient la suppression de tous les autres facteurs pouvant participer au déclenchement de cycles rapides (autres excitants, mauvaise hygiène de vie, sommeil irrégulier, gestion des facteurs de stress). [140]

Les traitements antidépresseurs doivent être suspendus dans la majorité des cas. Leur éventuelle poursuite nécessite une évaluation clinique approfondie, un traitement antidépresseur ne devant jamais être prescrit dans la dépression bipolaire, en dehors de l'association avec un traitement thymorégulateur.

## 3. Les traitements médicamenteux [57]

### A. Introduction

La prise en charge à long terme du trouble bipolaire à cycles rapides demeure complexe bien que les traitements médicamenteux ne fassent appel qu'à un nombre limité de références. Les thymorégulateurs restent la pierre angulaire du traitement, quel que soit le type du trouble bipolaire.

Ces traitements thymorégulateurs ou normothymiques sont prescrits à la phase aiguë de la maladie et poursuivis pendant la phase d'entretien. Ils doivent être à même de prévenir la survenue de rechutes thymiques sans générer par eux-mêmes de symptômes maniaques ou dépressifs. De nombreuses molécules ont été évaluées mais seuls 8 médicaments sont reconnus par l'AMM pour avoir une action dans le trouble bipolaire.

## B. Les thymorégulateurs

Le chef de file des thymorégulateurs est le lithium dont l'utilisation dans les années 1970 a ouvert la voie à l'ensemble des autres traitements. S'y ajoute les anticonvulsivants (divalproate de sodium, carbamazépine, valpromide et lamotrigine ) et, depuis quelques années, les antipsychotiques atypiques (olanzapine, risperidone, aripiprazole et clozapine en parmi ceux actuellement disponibles en France).

Les experts, en particulier ceux de l'APA, recommandent actuellement l'utilisation en première intention, pour les patients répondant aux critères de cycles rapides, du lithium, du divalproate, ou de la lamotrigine [116,140].

### a) Le Lithium

C'est le premier traitement ayant démontré son efficacité dans la prophylaxie des récurrences thymiques. Il est aussi le produit le plus étudié dans cette indication et le seul qui ait montré son efficacité dans la prévention du risque suicidaire. Utilisé empiriquement dès 1949, il fut introduit en France en 1972. En plus de son rôle prophylactique, il possède l'AMM dans le traitement curatif de l'état maniaque. Il reste le traitement de référence, avec une meilleure prévention des récurrences maniaques que dépressives.

Son efficacité serait cependant réduite en cas de nombre élevé d'épisodes antérieurs. Il doit toujours être arrêté progressivement sur une durée minimale de 6 semaines et de préférence sur une durée de 3 mois surtout si le patient présente des antécédents de rechutes fréquentes, même si un autre agent antimaniaque a été démarré.

En ce qui concerne les cycles rapides, plusieurs études ont montré une moindre efficacité du lithium, notamment par comparaison avec le divalproate dans le traitement aigu des phases maniaques ou hypomaniaques de cette forme de trouble bipolaire. Ces études ont cependant de nombreux biais d'interprétation, notamment l'utilisation d'antidépresseurs concomitante et leurs résultats sont actuellement remis en cause. Une étude plus récente, randomisée, en double aveugle, sur 20 mois (Calabresse 2005) comparant le lithium au divalproate chez des patients cycleurs rapides a, en revanche, retrouvé une efficacité équivalente pour les deux traitements [34].

En ce qui concerne le traitement d'entretien du trouble bipolaire à cycles rapides, une méta-analyse publiée par Tondo et al. en 2003 suggère que le lithium n'est pas moins efficace que les autres stabilisateurs de l'humeur et qu'il peut être considéré comme un traitement de première intention dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires à cycles rapides comme dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires II [138].

Il semblerait que la réponse au lithium soit meilleure chez les patients à cycles rapides lorsqu'on aurait pris soin de ne pas leur co-prescrire des antidépresseurs [110]. La réponse au lithium s'améliore avec l'arrêt de l'antidépresseur et serait meilleure en

l'absence d'antécédents dépressifs. Les femmes répondraient mieux au lithium et plus longtemps.

b) Les anticonvulsivants

- Les dérivés valproïques (DEPAMIDE®, DEPAKOTE®)

Leur utilisation dans le trouble bipolaire remonte aux années 60 ; Elle s'est élargie dans les années 1990 à travers le développement du divalproate aux USA. Cependant peu d'études ont montré leur efficacité dans le traitement prophylactique de la maladie bipolaire.

- Le valpromide (Dépamide®) est proposé dans le traitement préventif du trouble bipolaire, en cas de contre-indication au lithium et à la carbamazépine. Son efficacité n'a pas été démontrée dans le traitement des accès aigus.

- Le divalproate de sodium (Dépakote®) possède l'AMM dans le traitement aigus accès maniaques, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. L'efficacité, lorsqu'elle se manifeste, est rapide dans la première semaine notamment lorsque l'on pratique un traitement à fortes doses d'attaques. Il peut être poursuivi chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode et est de plus en plus souvent utilisé à long terme, même en dehors des cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium ou à la carbamazépine.

Dès 1990, l'efficacité du divalproate a été étudiée dans les troubles bipolaires à cycles rapides. Calabrese en 1992 a montré une efficacité du valproate dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire à cycles rapides [28]. Certaines études ont également montré une meilleure efficacité du divalproate sur le lithium dans les cycles rapides mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par des études plus récentes [34].

A l'heure actuelle, le consensus qui se dégage est que le lithium et le divalproate ont une efficacité similaire dans le traitement à long terme des troubles bipolaires à cycles rapides, les deux pouvant parfois être combiné pour améliorer la réponse (Calabrese 2005) [34].

- La lamotrigine LAMICTAL®.

La lamotrigine est réservée aux adultes âgés de plus de 18 ans dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I avec une prédominance d'épisodes dépressifs. Elle n'a, en revanche, pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement aigu des accès maniaques, des épisodes mixtes ou dépressifs unipolaires. Certains auteurs ont suggéré un intérêt dans le traitement curatif de la dépression bipolaire aiguë.

Elle a été étudiée dans le traitement d'entretien des patients à cycles rapides (Calabrese 2000, étude en monothérapie en double aveugle sur 6 mois) [31]. Cette double efficacité (curative dans la dépression bipolaire et préventive dans les cycles rapides) est particulièrement intéressante quand on sait que la dépression est bien souvent la symptomatologie dominante des patients atteints de cycles rapides. En outre, elle semble être à l'abri de tout effet déstabilisateur de l'humeur. Plusieurs études (Calabrese, Bowden, Frye) ont confirmé son efficacité dans ce type de troubles, en particulier, chez les bipolaires II. La lamotrigine est un bon complément au lithium dans le traitement des cycles rapides.

Elle nécessite une surveillance attentive sur le plan cutané, notamment lors des 8 premières semaines de traitement, en raison du risque d'apparition d'éruptions cutanées (5 à 10% des patients) à type de rash ou plus gravement de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell.

- Autres anticonvulsivants : la carbamazépine (TEGRETOL®) et le topiramate.

- La carbamazépine est apparue comme une alternative au lithium (contre-indication, résistance ou intolérance) dans le traitement du trouble bipolaire, que ce soit dans la phase aiguë maniaque ou dans la prévention des rechutes. Les études montrent une efficacité allant de 50 à 75 % dans les accès maniaques avec un délai d'action de une à deux semaines. Cependant, son efficacité sur le trouble bipolaire de type I est moins solidement établie que celle du lithium. Elle serait en revanche plus efficace que le lithium dans le « spectre bipolaire », notamment dans les formes sub-syndromiques et la cyclothymie. En ce qui concerne le traitement prophylactique, elle serait plus profitable dans la prévention des états maniaques plutôt que dépressifs. Elle possède comme inconvénients d'être inducteur enzymatique et de présenter un risque fréquent de leucopénie, voire d'agranulocytose.

L'hypothèse d'une efficacité supérieure en cas de cycles rapides défendue initialement par certains auteurs (Post notamment) n'a pas été confirmée. La carbamazépine a en effet une portée très limitée dans le traitement aigu et prophylactique des troubles bipolaires à cycles rapides notamment en monothérapie (efficacité modérée dans la phase maniaque et pauvre dans la phase dépressive). L'association avec le lithium serait plus efficace que la monothérapie. [138]

- Le topiramate (qui n'a pas l'AMM en France dans le traitement du trouble bipolaire) n'a pas montré d'efficacité dans le traitement du trouble bipolaire à cycle rapide.

c) Les antipsychotiques atypiques

On retrouve dans cette catégorie :

- L'olanzapine (ZYPREXA®)

C'est le 1<sup>er</sup> antipsychotique ayant reçu l'AMM en France, en monothérapie, dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Cette indication a été étendue au traitement préventif des récurrences chez les patients ayant répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un accès maniaque. Son efficacité dans le traitement de l'accès maniaque a été comparée au placebo avec une amélioration significative, au lithium avec une efficacité comparable ainsi qu'au divalproate avec un résultat en faveur d'une meilleure efficacité.

- La rispéridone (RISPERDAL®)

Elle est indiquée dans le traitement à court terme de l'accès maniaque, elle peut être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention ou en association avec un traitement classique. Elle est aussi efficace que le lithium et a une action plus rapide. Des études sont en cours pour évaluer son action à long terme dans la prévention des récurrences.

- l'aripiprazole (ABILIFY®)

C'est le plus récent des antipsychotiques mis sur le marché en France. Il a la particularité d'être un agoniste partiel de la dopamine. Il a l'indication dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires de type I ainsi que dans la prévention des récurrences d'accès maniaques.

- la clozapine (LEPONEX®)

Son intérêt dans le traitement des troubles thymiques a été signalé dès les années 70. Après avoir été retirée du marché en raison d'effets hématologiques graves, elle a été réintroduite dans les années 90. Sa prescription est très encadrée et son AMM est essentiellement réservée aux schizophrénies résistantes. Plusieurs études mentionnent cependant son efficacité dans le traitement du trouble bipolaire résistant aux thérapeutiques habituelles. L'utilisation de la clozapine dans cette indication est d'ailleurs mentionnée dans les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS ainsi que dans les différents consensus internationaux. Nous exposerons dans le prochain chapitre une revue de la littérature sur l'utilisation de la clozapine dans le trouble bipolaire.

Bien que l'on puisse supposer que l'effet des antipsychotiques atypiques serait plus important sur les symptômes psychotiques, la plupart des études n'ont pas signalé de différences entre les patients psychotiques et les patients non psychotiques. En revanche,

les antipsychotiques atypiques ont tous démontré des propriétés sédatives chez les patients bipolaires avec un possible effet sur la régularisation du sommeil

- efficacité des antipsychotiques dans le trouble bipolaire à cycles rapides

Plusieurs antipsychotiques atypiques ont montré leur efficacité dans le traitement des troubles bipolaires à cycles rapides mais les résultats ont été différents d'une étude à l'autre.

L'olanzapine est l'antipsychotique le plus documenté dans l'indication du trouble bipolaire à cycles rapides. Tohen en 2003 retrouve une amélioration clinique dans une étude olanzapine versus placebo chez 58% des patients présentant un cycle rapide contre 28% de ceux recevant le placebo [136]. L'association olanzapine-fluoxétine a également été étudiée. Les patients cycleurs rapides ayant le traitement par cette association ont eu une amélioration significative des symptômes dépressifs versus placebo. Vièta et coll. ont montré plus récemment que l'olanzapine a amélioré le résultat global des cycleurs rapides même s'ils sont plus susceptibles de rechuter à long terme [142].

Une étude sur 2 ans publiée en 2008 a évalué l'efficacité de l'aripiprazole en monothérapie dans le traitement à long terme du trouble bipolaire à cycles rapides et a montré de bons résultats, encourageant la poursuite des recherches (petit échantillon de 28 patients dont 14 cycleurs rapides) [109].

De nombreuses études, comme nous le détaillerons dans le chapitre suivant, suggèrent une action positive de la clozapine dans le trouble bipolaire résistant, y compris à cycles rapides.

## C. Les autres traitements

### a) Les antidépresseurs

La majorité des auteurs considèrent que les antidépresseurs ne sont pas indiqués dans le traitement du trouble bipolaire à cycles rapides. Plusieurs études montrent un risque d'induction de formes à cycles rapides clairement associé à la prescription d'antidépresseurs. Ces formes cliniques, par ailleurs difficiles à prendre en charge, nécessitent le plus souvent l'abstention de tout traitement antidépresseur.

Certains auteurs considèrent cependant que ces réserves sont excessives. Cette position s'appuie sur des études montrant l'absence d'élévation du risque de virage de l'humeur lorsque le sujet reçoit un thymorégulateur de manière concomitante.

Plusieurs études sur l'association olanzapine-fluoxétine ont d'ailleurs montré une efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire, y compris en cas de formes à cycles rapides [142].

Du fait du risque de déstabilisation de l'humeur, la majorité des guidelines concernant le traitement de la dépression bipolaire recommande de ne prescrire un traitement antidépresseur qu'en seconde intention, après avoir optimisé un traitement thymorégulateur ou tenté d'associer deux thymorégulateurs. Lorsque le recours aux antidépresseurs est nécessaire, en particulier dans les formes sévères du trouble bipolaire, leur usage en monothérapie n'est pas indiqué.

Toutes les familles d'antidépresseurs ont montré leur efficacité. Il est cependant conseillé de prescrire un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (risque moins important d'inversion de l'humeur). L'emploi des tricycliques n'est pas indiqué en première intention. La durée du traitement sera plus courte que dans la dépression unipolaire et les antidépresseurs seront progressivement arrêtés à partir de 8 semaines, d'autant que les antidépresseurs n'ont démontré d'effet préventif avéré [140]

#### b) La sismothérapie

Plusieurs études prospectives sur l'électro-convulsivothérapie dans le traitement de la manie retrouvent un effet favorable de ce traitement malgré un petit nombre de patients inclus. Ces résultats confirment les données des études rétrospectives et des séries de cas cliniques. Mais elle ne constitue habituellement pas un traitement de première intention, ayant préférentiellement montré son intérêt dans les formes sévères, mixtes ou résistantes, comme alternative thérapeutique.

La sismothérapie peut être également indiquée dans les phases dépressives notamment chez la personne âgée, la femme enceinte ou bien en cas de résistance ou de contre-indication aux traitements habituels, ou de mise en jeu du pronostic vital. Elle nécessite le consentement éclairé du patient et un bilan pré-anesthésique.

Enfin, la prescription d'électro-convulsivothérapie peut être envisagée chez des patients bipolaires à cycles rapides réfractaires au traitement.

Une étude récente a évalué l'efficacité de l'électro-convulsivothérapie dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire à cycles rapides. L'étude a porté sur un échantillon de 14 patients résistants aux traitements usuels, la durée moyenne a été de 21 mois. Les résultats ont montré une réduction très importante de la morbidité de la maladie avec un effet prophylactique à long terme. La taille réduite de l'échantillon nécessite cependant des études complémentaires 140. [107]

### c) Hormones thyroïdiennes

La recherche d'une hypothyroïdie doit être systématique et traitée. La correction d'une hypothyroïdie permet souvent de retrouver un effet bénéfique du traitement, notamment du lithium. Des échappements au lithium chez des sujets traités pour un trouble bipolaire à cycles rapides ont en effet été décrits, favorisés par l'hypothyroïdie induite par le lithium lui-même.

L'adjonction d'hormones thyroïdiennes au traitement du trouble bipolaire à cycles rapides a été préconisée par certains auteurs même en l'absence d'hypothyroïdie biologique, bien que les données à ce sujet soient incomplètes et contradictoires [43].

## 4. Stratégies thérapeutiques dans le trouble bipolaire à cycles rapides

### A. introduction

La communauté psychiatrique internationale a tenté à plusieurs reprises, à travers des travaux de consensus, d'élaborer des guides de prescription. Les recommandations thérapeutiques de bonnes pratiques et les références médicales ne sont cependant pas tout à fait superposables d'un pays à l'autre en raison d'une littérature abondante et hétérogène d'une part et de spécificités nationales d'autre part. Celles-ci tendent cependant à s'harmoniser et permettent la mise au point d'algorithmes ou « guidelines » facilitant les décisions thérapeutiques.

La base de documentation [140] est constituée par les travaux de la Haute Autorité de Santé (France, 2009, guide médecin des affections longues durées 23 sur les troubles bipolaires) [70], par ceux de l'APA (American Psychiatric Association) élaborés en 2002, révisés en 2005 puis en 2009, par les travaux de la British Association for Psychopharmacology en 2000, ainsi que par ceux du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) publiés en 2006. Nous citerons également ceux du TIMA (Texas Implementation of Medication Algorithms datant de 2002, mis à jour en 2005), ceux du CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) mis à jours en 2009.

Ces stratégies thérapeutiques ont notablement évolué depuis ces dernières années : une large part est faite aux traitements plus maniables ou dont l'observance est meilleure que le traitement de référence, le lithium. Le principal facteur de rechute reste en effet le défaut d'observance. Le patient doit être au centre de la prise en charge et participer aux décisions sur son traitement. Ces stratégies continuent de faire l'objet de modifications

régulières et suivent l'évolution des connaissances scientifiques en se basant sur la balance bénéfique/risque des différents traitements.

Les lignes directrices des consensus actuels sont basées sur :

- la place centrale du patient dans la prise en charge qui doit être informé sur sa maladie et son traitement.
- l'utilisation d'un thymorégulateur, recommandée à toutes les étapes du traitement dès que le diagnostic de trouble bipolaire est posé. Le lithium, le divalproate et l'olanzapine sont les 3 molécules de choix lors des phases aiguës mais également en prévention des rechutes.
- la place plus importante des antipsychotiques, qui représentent une avancée importante dans le traitement de la bipolarité.
- la nécessité de prescrire les posologies les plus faibles possibles, en privilégiant la monothérapie et la prise quotidienne unique afin de favoriser l'observance ainsi que le maintien du traitement prophylactique le plus longtemps possible.
- la dépression modérée bipolaire devrait être initialement traitée par un thymorégulateur seul. On peut y associer d'emblée un antidépresseur en cas de sévérité.
- le cycle rapide doit être traité préférentiellement par un thymorégulateur en monothérapie que ce soit lors d'une phase maniaque ou d'une phase dépressive

Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

#### B. Particularités du trouble bipolaire à cycles rapides [70,127,116,140]

Le traitement du trouble bipolaire à cycles rapides requiert une vigilance accrue dans la mesure où l'accélération des cycles fait partie des facteurs de mauvaise observance thérapeutique au même titre que les tentatives de suicide, le début précoce de la maladie ou la présence de certaines comorbidités (alcool, anxiété).

Le choix du thymorégulateur devra prendre en compte la polarité dominante des accès thymiques, bien souvent dépressive dans les formes à cycles rapides. Le choix se portera alors préférentiellement sur un traitement dont l'efficacité sur la composante dépressive de la maladie a été démontrée.

#### a) Traitement aigu

Le choix du traitement aigu se porte toujours en première intention sur un thymorégulateur. Ce choix doit tenir compte de la polarité de l'épisode. Les études n'ont pas montré de différence en termes de réponse antimaniaque pour l'ensemble des thymorégulateurs entre les cycleurs rapides et les non cycleurs rapides, notamment pour le divalproate, l'olanzapine et la rispéridone. Il est probable que l'efficacité à court terme de la plupart, sinon de la totalité des agents antimaniaques, soit identique chez les cycleurs rapides et les non cycleurs rapides.

En cas de troubles bipolaires à cycles rapides avec accès dépressifs prédominants, la lamotrigine reste une indication privilégiée, en première intention ou en association avec le lithium.

En l'absence de réponse, le délai d'attente avant de modifier ce traitement varie en fonction de la polarité de l'épisode traité. Dans le cadre d'un épisode dépressif, il convient de maintenir le traitement pendant 8 semaines sans changer de posologie, dans le cadre d'un épisode maniaque, la durée du traitement avant changement sera de 14 jours. Dans tous les cas, il convient avant de changer de traitement d'éliminer une ou des causes de mauvaise réponse (réévaluation diagnostique, mauvaise observance, cause organique, iatrogène, comorbidités) [140].

Il est de plus souvent nécessaire d'avoir recours en seconde intention à des associations médicamenteuses de thymorégulateurs et d'antipsychotiques, voire parfois d'hormones thyroïdiennes en seconde, voire troisième intention.

#### b) Traitement d'entretien

Le choix du thymorégulateur devra prendre en compte la polarité dominante des accès thymiques, bien souvent dépressive dans les formes à cycles rapides. Le choix se portera alors préférentiellement sur un traitement dont l'efficacité sur la composante dépressive de la maladie a été démontrée.

Bien que les données et les études randomisées manquent, l'association de plusieurs traitements thymorégulateurs semble être la solution la plus adaptée à la prise en charge des troubles bipolaires à cycles rapides. L'approche recommandée est donc l'adjonction de traitements complémentaires en association avec celui choisi initialement. Un second, voire un troisième médicament, avec un spectre d'efficacité complémentaire peut être ajouté au

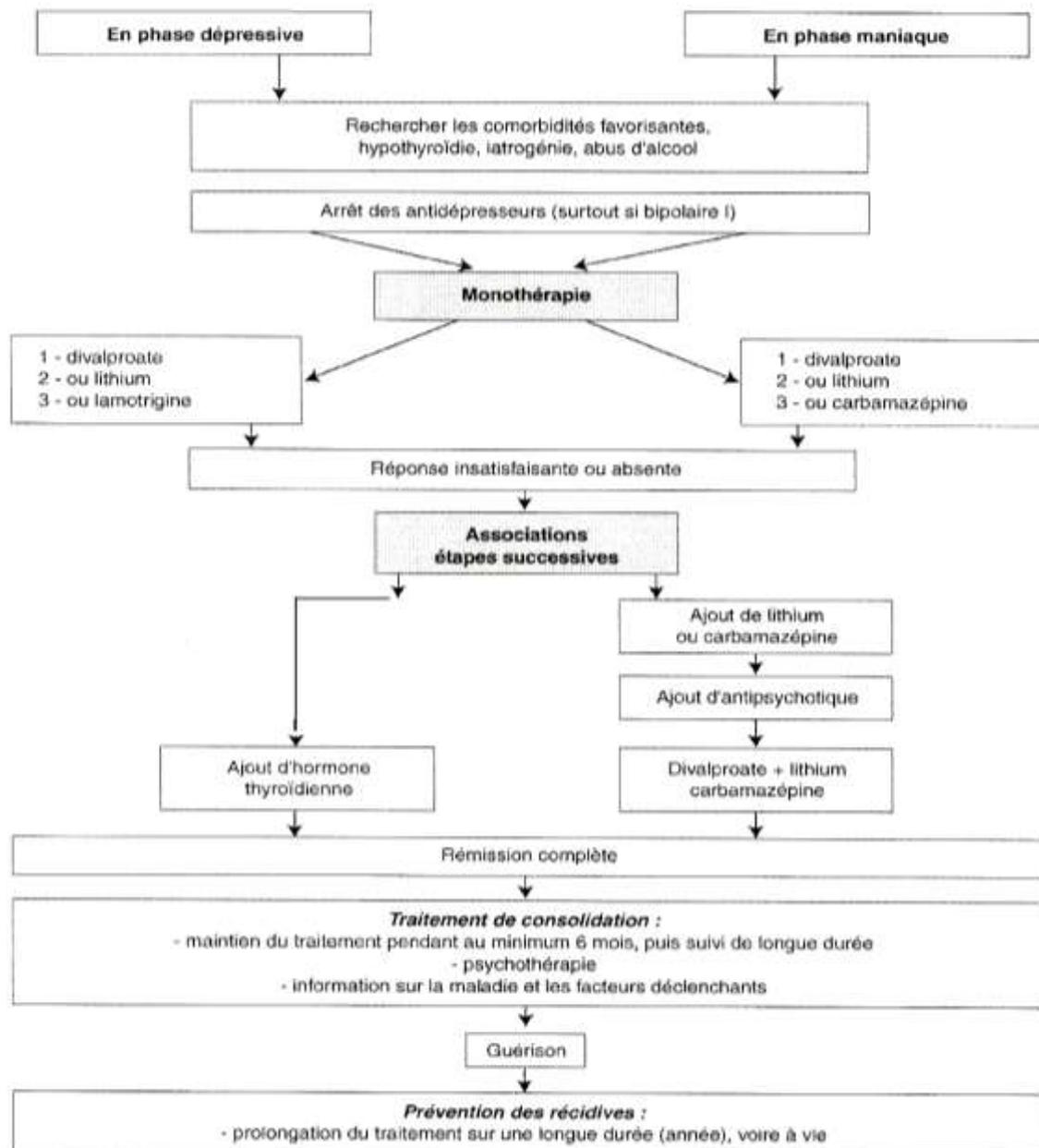
premier afin d'obtenir la meilleure réponse possible. Si le patient tolère le premier, il sera poursuivi en association avec le second.

Dans tous les cas, les stratégies thérapeutiques doivent être maintenues au moins six mois avant d'évaluer leur efficacité [70]. En cas de rechutes, une augmentation de posologie de ce traitement est parfois suffisante.

### C. Stratégies thérapeutiques dans le trouble bipolaire à cycles rapides

Cf schéma page suivante

Arbre décisionnel du traitement du trouble bipolaire à cycles rapides (selon l'EMC-psychiatrie 2004 [1])



## 5. Conclusion

Le passage à une forme à cycles rapides est un risque évolutif majeur du trouble bipolaire, d'autant qu'il s'accompagne fréquemment d'une résistance importante aux traitements usuels. La première mesure est l'interruption de tout traitement antidépresseur. Ces formes restent malgré tout toujours difficiles à traiter et aucune stratégie à l'heure actuelle ne fait l'unanimité. Il est souvent nécessaire d'instaurer une combinaison de plusieurs traitements, combinaison qui dans la majorité des cas, exclut les antidépresseurs.

# LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

## I. PRESENTATION DE LA CLOZAPINE

### 1. HISTOIRE [47,115,74]

#### A. De la synthèse chimique (1959) à 1988

La clozapine a été synthétisée pour la première fois en 1959, neuf ans après la découverte du premier agent neuroleptique directement actif dans la psychose, la chlorpromazine (Largactil®).

La découverte des neuroleptiques a révolutionné la prise en charge de la maladie mentale, en bouleversant la pratique de la psychiatrie comme la recherche dans le domaine des neurosciences. La médecine ne disposait jusque là, d'aucun médicament actif à l'égard des troubles mentaux, en dehors de quelques agents chimiques essentiellement sédatifs (bromure, chloral, barbituriques en particulier). Cette découverte a ouvert la voie de la prise en charge chimiothérapique des troubles psychiatriques mais aussi celle de la compréhension de la chimie du cerveau dans son fonctionnement normal et pathologique. Elle a donné naissance à la psychiatrie biologique d'aujourd'hui.

La synthèse du premier neuroleptique, la chlorpromazine (Largactil®) fut l'aboutissement de recherches françaises consacrées aux antihistaminiques. Il fut découvert en 1950 et d'abord utilisé dans le domaine de l'anesthésie. Les premières publications sur son usage en psychiatrie, après que l'on ait observé sa capacité à réduire l'ensemble des manifestations psychotiques et non pas seulement l'agitation, furent présentées en 1952 par Delay, Denicker et Harl. La découverte d'autres molécules dans les années suivantes a ouvert le champ des recherches. Celles-ci ont abouti à la caractérisation d'une nouvelle classe médicamenteuse, celle des neuroleptiques.

En 1957, ces mêmes auteurs proposent la première définition des neuroleptiques reposant sur cinq critères associant :

- la création d'un état d'indifférence psychomotrice sans action hypnotique
- une efficacité vis-à-vis des états d'excitation, d'agitation, d'agressivité
- une action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques et vis-à-vis des psychoses expérimentales
- l'induction d'effets neurologiques extrapyramidaux et neurovégétatifs.
- la prédominance de l'action sur les centres sous-corticaux.

La première définition de cette classe médicamenteuse a été clinique. Lors de la découverte des neuroleptiques, leurs modes d'action biologiques et moléculaires étaient inconnus. Seuls les effets cliniques et secondaires observés pouvaient donner quelques indications. La dopamine en tant que neuromédiateur central ne sera découverte qu'en 1957. La mise en évidence du blocage des récepteurs dopaminergiques centraux comme principal effet des neuroleptiques (effet antagoniste dopaminergique) n'est reconnu qu'en 1963 (travaux de Carlsson et Lindqvist), son implication dans leur action antipsychotique qu'à la fin des années 1970, les médicaments les plus puissamment antipsychotiques étant ceux qui se lient le plus fortement aux récepteurs dopaminergiques de type 2. Ces travaux donnent naissance à la théorie dopaminergique de la schizophrénie.

Alors que, à partir de 1954, de nombreux neuroleptiques, selon les critères de Delay et Denicker, sont mis à la disposition des psychiatres (sous-groupe des phénothiazines, sous-groupe des butyrophénones dont le chef de file est l'haldol, mis sur le marché en 1959, sous-groupe des thioxanthènes), la fin des années 60 voit apparaître de nouveaux produits possédant des propriétés antipsychotiques évidentes mais n'entraînant que peu ou pas d'effets extrapyramidaux chez l'homme. L'introduction de ces produits, qualifiés d'antipsychotiques atypiques, et représentés par 2 composés, la clozapine (Leponex®) et le sulpiride (Dogmatil®) marque un tournant dans l'histoire des antipsychotiques.

La clozapine, synthétisée en 1959 par Hünzicker, est issue d'un programme de recherche sur les propriétés antidépressives de certains composés tricycliques. La découverte de l'imipramine (Tofranil®, 1957) et le développement des dérivés tricycliques qui suivit, répondait à un besoin de spécificité accrue en matière de médicaments psychotropes. Dans ce but, la structure chimique de ces composés fut conçue à partir de caractéristiques purement structurales, censées conditionner une activité clinique soit neuroleptique soit antidépressive. La clozapine, bien qu'issue d'un composé tricyclique se comporta comme un neuroleptique. De plus, les premiers essais montrèrent non seulement des effets antipsychotiques inattendus et indéniables, mais également l'absence d'effets secondaires extrapyramidaux. Ces résultats étaient en complète contradiction avec la

théorie de l'époque (défendue par les auteurs français) selon laquelle l'action antipsychotique d'un produit était indissociable de ses effets extrapyramidaux. La découverte de ce nouvel agent fut difficile à admettre et, si la clozapine fut remarquée par les auteurs allemands, elle fut jugée de prime abord de peu d'intérêt par les auteurs français.

Ce produit, qualifié de neuroleptique atypique, va tomber dans l'oubli pendant quelques années. Les recherches ne reprennent qu'au début des années 1970 dans quelques centres autrichiens, allemands ou suisses (en particulier sous la direction d'Angst ou de Hippus) et suscitent beaucoup d'intérêt en raison de la mise en évidence d'une forte activité antipsychotique. Mais là encore, alors que les effets de la clozapine commencent à être reconnus, 16 cas d'agranulocytose (dont 8 mortels) sont signalés en Finlande chez des patients traités par cet agent. Cette toxicité hématologique va entraîner l'arrêt de sa prescription comme traitement usuel en 1975.

Le produit reste toute fois disponible dans certains pays (Suisse, Allemagne Suède, USA) sous des conditions de surveillance très strictes, pour des patients schizophrènes résistants ou intolérants aux neuroleptiques classiques.

#### B. De 1988 à nos jours : la redécouverte de la clozapine

La clozapine va susciter un regain d'intérêt aux Etats-Unis au cours des années 1980. En l'absence de progrès décisif dans le traitement de la schizophrénie, les recherches sur la clozapine se poursuivent. La publication, en 1988, par J.Kane d'une étude de grande ampleur aboutira à une véritable redécouverte du produit. J.Kane eut en effet l'idée de mener un essai randomisé de grande envergure, multicentrique, en double aveugle, afin d'évaluer l'efficacité de la clozapine dans les schizophrénies résistantes. [82]

Cet essai établit la supériorité de la clozapine (à une dose de 600mg en moyenne) sur la chlorpromazine (1200mg en moyenne) dans une population de malades résistants aux neuroleptiques classiques. Après 6 semaines de traitement, 30% des patients sous clozapine ont été améliorés contre 4 % avec la chlorpromazine. Cette étude a également montré que la clozapine était bien supportée par des patients tolérant mal les neuroleptiques sur le plan neurologique.

Après avoir ébranlé le dogme français de la corrélation d'un effet antipsychotique à la présence d'un effet extrapyramidal, ces travaux ont remis en cause le dogme nord-américain

selon lequel un neuroleptique est égal à un autre neuroleptique. Ils ont relancé la recherche pharmacologique et clinique sur les antipsychotiques et ouvert la voie à une nouvelle classe de molécules plus efficaces et mieux tolérées, les antipsychotiques atypiques, dont le chef de file reste la clozapine.

A la suite de cette étude, la clozapine a obtenu, en 1990, l'autorisation de la Food Drug Administration, d'être commercialisée aux Etats Unis, sous le nom de spécialité Clozaril®.

En France, la clozapine a obtenu une autorisation de mise sur le marché en novembre 1991 et a été commercialisée sous le nom de Léponex®, avec des indications restreintes et des conditions strictes de délivrance et de surveillance définies par la circulaire DPHM/DH/DSS/D65 n° 03/11/91-20 du 12 novembre 1991. Ces conditions ont été assouplies en 2001 par une nouvelle circulaire permettant une délivrance en officine.

## 2. PHARMACOLOGIE

### A. Structure chimique [39]

#### a) Famille des dibenzo-azépines

Les dibenzo-azépines sont une grande famille de neuroleptiques ayant en commun un squelette tricyclique de type 6-7-6, c'est-à-dire deux noyaux benzéniques accolés de part et d'autre d'un hétérocycle hepta-atomique, l'azépine.

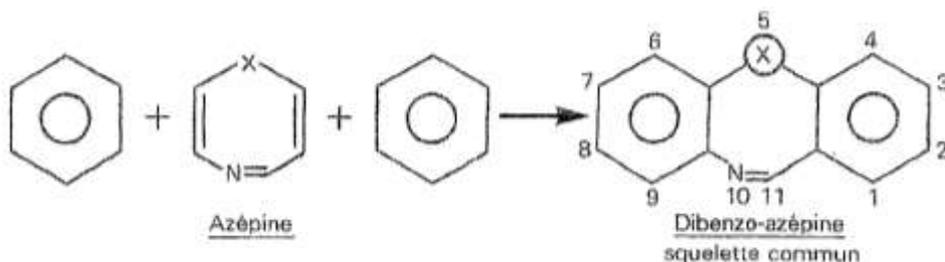


Figure 1 : Structure des dibenzo-azépines

L'hétérocycle central à 7 atomes renferme toujours deux hétéroatomes, dont l'un deux est constamment un atome d'azote (N). Selon la nature de l'autre hétéroatome (X), toujours placé en position 5, on distingue trois séries chimiques de dibenzo-azépines :

- Si X correspond à un atome d'azote, la molécule fera partie d'un des dibenzo-diazépines, dont la clozapine est un dérivé.
- Si X correspond à un atome d'oxygène, la molécule fera partie des dibenzo-oxazépines dont est des dérivés est la loxapine (Loxapac®).
- Si X correspond à un atome de soufre, la molécule fera partie des dibenzo-thiazépines dont le quétiapine est un dérivé.

Ces trois séries possèdent toutes un groupement N-méthyl-pipérazinyl (5C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>) greffé sur le carbone 11, ainsi qu'un atome de chlore positionné en 8 pour les dibenzo-azépines, en 2 pour les deux autres séries.

#### b) La clozapine

La clozapine est un dérivé tricyclique de la série des dibenzo-diazépines. Sa dénomination selon la nomenclature de la chimie organique est la suivante:  
*8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5-hydroxy-dibenzo(1,4)-diazépine.*

Sa formule brute est C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>Cl.

Sa formule développée est la suivante:

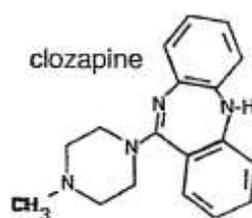


Figure 2 : Structure de la clozapine

Elle diffère de celles des neuroleptiques classiques par la possession d'un noyau central heptagonal. D'autre par, l'atome de chlore en position 8 conférerait à

la clozapine ses propriétés antipsychotiques particulières, associées à la moindre fréquence de ses effets extrapyramidaux.

Sa masse moléculaire est de 326,8 g.mol<sup>-1</sup>.

Sa structure est proche d'autres neuroleptiques classiques ou atypiques ayant des propriétés antagonistes SHT2 supérieures à D2 (loxapine).

## B. Pharmacocinétique [112]

### a) Résorption

Environ 90% à 95 % de la dose de clozapine administrée par voie orale est absorbée par le tractus gastro-intestinal. La vitesse et l'importance de cette absorption ne dépendent pas de l'alimentation. On peut envisager d'écraser les comprimés pour faciliter leur prise sans que leurs qualités ne soient altérées.

### b) Distribution

Après administration orale, le produit est rapidement absorbé. L'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique est assez important et la biodisponibilité absolue varie de 22 à 90 %.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 92 à 95%.

Le produit traverse la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel.

### c) Métabolisme et élimination

La concentration plasmatique atteint un pic au bout de 1,5 à 3,6 heures (en moyenne 2 heures). La demi-vie d'élimination est estimée à 12 heures.

La métabolisation de la clozapine est essentiellement hépatique et aboutit à différents composés dont seule la norclozapine est active. Le métabolisme de la clozapine

dépend du cytochrome P450. L'élimination des métabolites se fait à part égale dans la bile et les urines.

La concentration plasmatique d'équilibre est atteinte en 7 à 10 jours mais le début de l'effet antipsychotique peut prendre plusieurs semaines.

#### d) Facteurs influençant la concentration plasmatique

Les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent proportionnellement aux doses administrées. Cependant, les études retrouvent une grande variabilité de concentration plasmatique selon les patients pour des posologies équivalentes. Les facteurs semblant intervenir dans le sens de l'augmentation sont : le sexe (femme), la race (asiatique), l'âge et dans le sens d'une diminution, le tabagisme et la corpulence.

Les interactions médicamenteuses jouent aussi un rôle par inhibition du cytochrome CYP1A2 (avec pour conséquence une augmentation des concentrations de la clozapine) ou par induction enzymatique (avec à l'inverse une diminution du taux de clozapine) [21]. L'association avec certains antidépresseurs IRS, avec la caféine peut ainsi augmenter son taux plasmatique. L'association avec la phénytoïne va le diminuer.

Le taux sanguin de clozapine peut être mesuré. Le seuil de toxicité se situe entre 750 et 1050 ng/l.

### C. Eléments de neuropharmacologie

#### a) Introduction

Depuis la découverte de la clozapine, la recherche de ce qui la différencie des autres neuroleptiques comme du lien entre ses profils pharmacologiques et cliniques a toujours été au centre de l'attention des chercheurs. Le profil pharmacologique de la clozapine a cependant surtout été étudié dans le contexte du modèle dopaminergique de la schizophrénie. Peu d'auteurs se sont penchés sur le mécanisme d'action de la clozapine dans la maladie bipolaire. La clozapine a un des profils pharmacologiques les plus complexes de la psychopharmacologie [130].

La découverte, dans les années 1960 des trois principaux neurotransmetteurs (la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline) a précédé de 15 ans la théorie dopaminergique de la schizophrénie, élaborée au milieu des années 70. Celle-ci repose sur 2 observations principales : la mise en évidence des effets « psychotisants » des agonistes des récepteurs D2 de la dopamine et la mise en évidence des effets antipsychotiques des antagonistes des mêmes récepteurs, les neuroleptiques classiques agissant par blocage des récepteurs de type D2 [112].

L'étude de ces neurotransmetteurs et des actions des neuroleptiques sur leurs récepteurs a ouvert les voies de la recherche sur la compréhension de la psychose. Les bases biologiques et étiologiques sont encore incertaines même si la littérature confirme le rôle central de la dopamine dans la genèse des troubles psychotiques. Dans les années 1980, la théorie s'affine optant pour une dysrégulation des systèmes dopaminergiques plutôt que pour une simple hyperdopaminergie, rendant mieux compte de la complexité de la maladie. Il y aurait déséquilibre dans certaines régions et hyperdopaminergie compensatrice dans d'autres. D'autres systèmes de neurotransmission interviennent mais la voie dopaminergique reste la principale. [112]

Les études concernant le mécanisme d'action de la clozapine ont mis en évidence un profil d'affinité au niveau des récepteurs centraux très différents des molécules classiques, créant ainsi une véritable révolution. La clozapine a ouvert la voie à de nouvelles hypothèses à la fois dopaminergique (avec un effet antipsychotique malgré un faible blocage D2 et l'implication des récepteurs D1 et D4) mais aussi sérotoninergiques. L'étude de ce profil si particulier a suscité beaucoup d'intérêt, en particulier dans le domaine de la recherche de nouvelles molécules antipsychotiques.

#### b) Clozapine et système dopaminergique

Quelques rappels semblent nécessaires avant d'aborder le mode d'action spécifique de la clozapine.

Quatre voies dopaminergiques ont été individualisées au niveau cérébral : la voie mésolimbique (intervient dans les contrôles cognitifs et émotionnels), la voie mésocorticale, la voie infundibulopituitaire (intervient dans les contrôles endocriniens) ainsi que la voie nigrostriée (intervient dans les contrôles moteurs). Ces quatre voies sont impliquées dans la physiopathologie de la psychose schizophrénique. [115, 39]

La voie *mésolimbique* est impliquée dans la production des hallucinations, du délire et des troubles du cours de la pensée. Elle serait aussi en cause dans de nombreux comportements dont la perception du plaisir et des émotions, l'agressivité, de l'hostilité et la régulation thymique. C'est l'hyperactivité de cette voie qui serait responsable de l'apparition des symptômes positifs de la psychose.

La voie *mésocorticale* interviendrait dans la production des symptômes négatifs de la maladie et peut-être aussi, de certains symptômes cognitifs. C'est en revanche ici un déficit en dopamine qui est mis en cause dans la genèse des troubles.

Ces deux voies tissent des liens étroits de part leur proximité anatomique et interagissent toujours dans le même sens. Toute augmentation de l'une entraîne une augmentation de l'autre. Ainsi dans la logique dopaminergique pure, l'amélioration des symptômes positifs passent par une aggravation des symptômes négatifs et inversement.

La voie *nigrostriée* fait partie du système nerveux extrapyramidal et joue un rôle essentiel dans le contrôle de la motricité involontaire. La dopamine est en interaction à ce niveau avec l'acétylcholine et exerce un contrôle inhibiteur sur cette dernière, elle-même influençant la motricité. La diminution de l'activité de la dopamine dans cette voie se traduit au niveau clinique par un syndrome extrapyramidal.

La voie *tubéro infundibulaire* : intervient dans la régulation de la prolactine, l'activité dopaminergique de cette voie inhibant la sécrétion de prolactine. En cas d'interruption de cette voie, par blocage dopaminergique par exemple, le taux de prolactine augmente entraînant galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie et troubles sexuels.

Ces voies peuvent être schématisées comme suit :

- voie nigrostriée (= voie extrapyramidale)

*Substance noire du tronc cérébral* —————→ *ganglion de la base et striatum*

- voie mésolimbique

*Mésencéphale* —————→ *noyau accumbens et structures limbiques proches*

- voie mésocorticale

*Mésencéphale* —————→ *aires corticales antérieures limbique, préfrontale et frontale*

- voie infundibulo-pituitaire

*Hypothalamus* —————→ *hypophyse antérieure*

Les études de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence cinq types de récepteurs dopaminergiques, répartis en 2 grands groupes : la famille des récepteurs D1, comprenant les récepteurs D1 et D5 et la famille des récepteurs D2 comprenant les récepteurs de type D2, D3 et D4 [115].

Leur répartition anatomique a pu être caractérisée grâce à des méthodes d'imagerie cérébrale utilisant des radioligands spécifiques. Les récepteurs D1 et D2 sont retrouvés dans les quatre grands systèmes décrits précédemment, de façon assez large. La concentration en récepteurs D2 est particulièrement importante au niveau du striatum et du noyau accumbens. Les récepteurs de type D3, D4 et D5 sont retrouvés dans les mêmes aires mais à des concentrations beaucoup plus basses. On peut noter la présence importante des récepteurs D3 au niveau du noyau accumbens et du système limbique, des récepteurs D4 au niveau de l'hippocampe, de l'hypothalamus et du thalamus [117].

L'effet antipsychotique des neuroleptiques correspond au blocage des récepteurs D2 de la voie mésolimbique. Les neuroleptiques conventionnels bloquent les récepteurs D2 de façon non spécifique (avec des taux d'occupation dépassant souvent les 70%), ce blocage mésolimbique va donc s'accompagner d'un blocage des trois autres voies dopaminergiques.

Un antagonisme au niveau de la voie mésocorticale aura pour conséquence une aggravation du déficit cognitif et des donc des symptômes négatifs et cognitifs.

Le blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie nigrostriée entrainera une levée d'inhibition motrice de la dopamine sur l'acétylcholine, se traduisant dans un premier temps par l'apparition de symptômes extrapyramidaux puis de dyskinésies tardives plus ou moins irréversibles.

Enfin, le blocage dopaminergique au niveau de la voie hypothalamo-hypophysaire entrainera comme nous l'avons vu, toutes les conséquences de l'hyperprolactinémie.

Contrairement aux neuroleptiques classiques, la clozapine possède un taux d'occupation des récepteurs D2 relativement faible (38 à 63%) En revanche, son affinité pour les récepteurs D1 (38 à 52 %) et pour les récepteurs D4 est beaucoup plus importante que celle observée avec les molécules classiques. Son affinité pour les récepteurs D4 est 10 fois supérieure à celle de D2 et 25 fois plus élevée que celle de D3. Enfin, on peut noter une affinité pour le récepteur D5 comparable aux autres neuroleptiques. [103]

La clozapine se caractérise donc au niveau dopaminergique par un différentiel d'action D2/autres récepteurs que l'on pourrait qualifier d'inversé et par un blocage D3 faible.

A partir de ce profil dopaminergique particulier, deux grandes hypothèses se sont dégagées concernant les propriétés antipsychotiques de la clozapine [103] :

- pour certains auteurs, l'action antipsychotique de la clozapine serait liée à un blocage des récepteurs D2, malgré une faible affinité pour ces récepteurs. Ceci pourrait s'expliquer par une sélectivité d'action D2 extrastriatale.

- La deuxième possibilité est que l'association de ces trois types de blocages dopaminergiques (D2 faible, D1 et D4 fort), réaliserait un antagonisme optimal permettant d'obtenir l'effet antipsychotique observé.

Le faible antagonisme D2 de la clozapine est quant à lui impliqué dans l'absence d'effet secondaire neurologique du produit, les récepteurs D2 étant essentiellement situés au niveau du striatum.

### c) La clozapine et le système sérotoninergique [103]

La clozapine a la particularité, partagée par d'autres antipsychotiques atypiques, d'avoir une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, en particulier de type 5-HT<sub>2A</sub>, particulièrement abondants dans le cortex préfrontal. Le taux d'occupation des ces récepteurs oscille entre 84 et 94 %, même pour des concentrations sériques faibles. Cette affinité se traduit par un blocage important de l'activité sérotoninergique cérébrale.

La combinaison d'un fort taux d'occupation 5HT<sub>2</sub> et d'un faible taux d'occupation D2 semble assez caractéristique de la clozapine.

Il existe d'autre part d'importantes interactions entre système dopaminergique et sérotoninergique, en particulier dans les régions mésolimbiques et mésocorticales. Cette constatation pourrait expliquer à la fois la rareté des effets neurologiques et l'amélioration des symptômes négatifs observés lors du traitement par clozapine (une des hypothèses concernant le mécanisme d'action antidéficitaire des antipsychotiques atypiques étant que l'antagonisme 5HT<sub>2A</sub> provoque une augmentation de la sécrétion de plusieurs neurotransmetteurs, dont la dopamine, dans le cortex préfrontal).

La clozapine possède également une affinité pour les récepteurs de type 5HT<sub>3</sub> situés en majorité dans le cortex mésolimbique. Les récepteurs 5HT<sub>3</sub> exerçant un effet stimulateur sur la transmission dopaminergique, leur blocage à ce niveau équivaut donc à un blocage de la transmission dopaminergique mésolimbique et donc à une diminution de l'intensité des symptômes positifs.

La clozapine a aussi la particularité d'avoir des propriétés agonistes sur les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>, qui serait impliqués dans les effets sur les symptômes dépressifs positifs et certains symptômes négatifs.

#### d) La clozapine et acétylcholine

La clozapine exerce un effet antagoniste direct sur les récepteurs cholinergiques muscariniques périphériques et centraux. L'action anticholinergique périphérique rendrait compte de la survenue d'effets latéraux « atropiniques » (communs à la clozapine et aux phénothiazines). L'effet global résultant du blocage des récepteurs muscariniques centraux reste mal déterminé.

Il existe d'autre part une action indirecte sur les voies cholinergiques par le biais d'une activité antidopaminergique (blocage dopaminergique- hypersensibilité des récepteurs-diminution de l'hyperfonctionnement cholinergique-raréfaction du nombre de récepteurs muscariniques), qui pourrait expliquer en partie la faible incidence des effets indésirables extrapyramidaux anormaux tardifs.

#### e) Clozapine et le système noradrénergique

La clozapine possède des propriétés de blocage à la fois sur les récepteurs de type  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques (avec une puissance d'inhibition in vivo supérieur à celle du blocage des récepteurs de type D2), mais aussi sur la recapture de la noradrénaline, ce qui entraîne un afflux de ce neurotransmetteur dans le cerveau et expliquerait les propriétés adrénolytiques de cette molécule.

#### f) Clozapine et système GABAergique

Le GABA, modulateur striatal et limbique des fonctions dopaminergiques, est un neuromédiateur qui pourrait être impliqué dans le développement des dyskinésies tardives. En effet, le blocage dopaminergique induit par un traitement prolongé par un neuroleptique classique entraîne indirectement une diminution de l'activité GABAergique dans la substance noire, avec pour conséquences une hypersensibilité GABAergique se développant à l'arrêt du traitement. La clozapine, au contraire, n'induit que de légères variations de la sensibilité GABAergique avec un retour rapide à la normale après arrêt du traitement.

#### g) Clozapine et système glutamatergique

L'administration chronique de la clozapine n'entraîne pas d'augmentation des concentrations de glutamate dans les voies mésolimbiques et mésocorticales, ni dans le

striatum contrairement à l'halopéridol, ce qui pourrait contribuer à expliquer sa bonne tolérance sur le plan des effets extrapyramidaux.

#### h) Clozapine et système histaminergique

La clozapine (comme un certain nombre d'autres neuroleptiques) présente une affinité relativement importante pour les récepteurs centraux de type H1. Le blocage de ces récepteurs à l'histamine explique un certain nombre d'effets latéraux de ce produit, en particulier la sédation et la prise de poids.

#### i) Hypothèses actuelles [98]

Dans les années 1990, les 4 hypothèses principales évoquées pour rendre compte de l'action de la clozapine et de son atypicité ont été les suivantes :

- Une action sélective sur les neurones dopaminergiques mésolimbiques, notamment au niveau du nucléus accumbens ;
- Une action différentielle sur les récepteurs dopaminergiques que l'on venait de dénombrer (D1, D2, D3, D4 et D5) avec une faible affinité pour D2, une affinité pour les récepteurs D1 et D4 beaucoup plus importantes que pour les neuroleptiques classiques.
- Une action duale anti-D2/anti5HT2 avec modulation de l'action entre les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques.
- Un antagonisme puissant des récepteurs alpha-adrénergiques.

De part son profil « sale » (« dirty drug ») impliquant la plupart des récepteurs centraux, les mécanismes d'action envisagés ont été multiples, les hypothèses ayant été évaluées en fonction de leur capacité à expliquer les propriétés atypiques de la clozapine.

Sous l'impulsion de Meltzer, l'hypothèse sérotoninergique D2/5HT2 a occupé le devant de la scène et a conduit à développer des neuroleptiques partageant cet antagonisme. Cette hypothèse a cependant été remise en question et reste controversée. En effet, non seulement des neuroleptiques classiques possèdent cette action anti-5HT2 sans pourtant présenter de caractères atypiques mais l'amisulpiride répond à la définition de l'atypicité sans avoir la moindre action sur les récepteurs sérotoninergiques.

Les hypothèses concernant les récepteurs D3 et D4 n'ont pu non plus rendre compte de l'atypie et l'on constate actuellement un retour aux hypothèses de départ, avec le rôle prédominant du récepteur D2, et cela d'autant plus qu'aucune action antipsychotique n'a pu être mise en évidence avec des molécules dépourvues d'antagonisme D2 significatif.

C'est le degré d'affinité (ou la vitesse de dissociation) pour les récepteurs D2 qui est aujourd'hui l'hypothèse la plus communément admise pour rendre compte de l'atypicité.

Les études de tomographie par émission de positrons (PET) ont montré que les patients répondant aux neuroleptiques conventionnels ont une occupation uniformément élevées (70-89%) des récepteurs D2, avec un risque accru de syndrome extrapyramidal au-delà de 80% d'occupation, alors que les patients répondant aux neuroleptiques atypiques ont une occupation basse, inférieure à 80 % aux posologies recommandées. Cependant, à des posologies plus élevées, les antipsychotiques atypiques, à l'exception de la clozapine, dépassent ce seuil limite de 80 % d'occupation. Par ailleurs la clozapine est le neuroleptique qui a le plus faible taux d'occupation, inférieur à 70 % et cela même pour des posologies relativement élevées. Ce n'est que pour des doses supérieures à 800 mg/j, c'est-à-dire de l'ordre des posologies maximales autorisées, que l'affinité de la clozapine pour les récepteurs D2 approche le seuil de syndrome extrapyramidal de 80 %. Une étude a montré qu'un isomère de la clozapine, qui présente une affinité D2 accrue, avait perdu les propriétés d'atypicité.

Il semble donc bien qu'une affinité relativement faible pour les récepteurs D2 avec une vitesse de dissociation rapide soit la clé de l'atypicité, le clozapine étant le seul neuroleptique pour lequel cette faible affinité est maintenue pour une large fourchette posologique.

#### D. Mode d'action dans le trouble bipolaire

Peu d'auteurs se sont penchés sur le mécanisme d'action de la clozapine dans la maladie bipolaire. Alors que de nombreux traitements impliquant les systèmes neurotransmetteurs monoaminergiques ont fait la preuve de leur action dans le trouble bipolaire, les mécanismes physiopathologiques biologiques de la maladie bipolaire restent encore à préciser. La complexité des manifestations du trouble bipolaire est sans doute médiée par un réseau de voies de neurotransmetteurs interconnectés. Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués: en particulier le système noradrénergique (augmentation de la noradrénaline, anomalies de la sensibilité des récepteurs  $\alpha_2$  et  $\beta_2$ -adrénergiques), le système sérotoninergique et le système dopaminergique. D'autres systèmes (inhibiteur du GABA et excitateur du glutamate, l'acétylcholine ou encore l'histamine) seraient aussi impliqués [90].

Calabrese et al ont suggéré que l'interaction entre les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques pourraient être en cause dans l'effet de la clozapine sur les cycles rapides [27].

Young et al. proposent une hypothèse différente du mécanisme d'action : il a été démontré que les concentrations de calcium intracellulaire sont augmentées chez les patients bipolaires décompensés sur le mode maniaque ou dépressif mais pas chez les bipolaires euthymiques. Des thymorégulateurs comme le lithium, la carbamazépine et le valproate sont connus pour normaliser les concentrations intracellulaires de calcium. Par ailleurs, un antagoniste calcique comme le vérapamil semble avoir des propriétés stabilisatrices de l'humeur. Young a montré dans des études en double aveugle, une efficacité comparable au lithium dans la manie. La clozapine est connue pour antagoniser les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques centraux, effet qui pourrait indirectement réduire les concentrations intracellulaires du métabolisme du calcium et avoir un effet stabilisateur de l'humeur. [146]

### 3. LA CLOZAPINE : CHEF DE FILE DES MOLECULES ATYPIQUES

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'hypothèse que les effets thérapeutiques des neuroleptiques étaient étroitement liés à leurs effets neurologiques indésirables a longtemps prévalu. De ce fait, la découverte des effets antipsychotiques indiscutables de la clozapine, et ce malgré l'absence d'effets extrapyramidaux, a constitué une véritable révolution, qui a d'ailleurs bien failli compromettre son développement.

Son efficacité dans les formes résistantes de schizophrénie a également remis en question la notion longtemps prévalant aux Etats-Unis d'une équivalence stricte de l'efficacité clinique entre tous les neuroleptiques (d'où une classification en « équivalent chlorpromazine » des différents neuroleptiques, bien éloignée des classifications cliniques européennes).

Ces constatations ont conduit au concept d'antipsychotique « atypique », directement dérivé de l'expérience de la clozapine et ont ouvert la voie à de nouvelles recherches dans le domaine de la psychopharmacologie et à la synthèse de nouvelles molécules, dites de « deuxième génération ».

Les molécules actuellement classées dans cette catégorie sont les benzamides (sulpiride et amisulpiride), la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, le sertindole, la zotépine, la ziprasidone et l'aripiprazole. Il ne s'agit pas d'un groupe homogène sur le plan de la structure chimique mais ces différentes molécules ont pour caractéristiques communes une activité antipsychotique égale ou supérieure à celle des neuroleptiques classiques avec un minimum d'effets neurologiques. Elles sont regroupées sous le terme de

neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques atypiques par opposition aux neuroleptiques classiques de première génération. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de réel consensus concernant les critères précis permettant de classer une molécule parmi les antipsychotiques atypiques. Ces critères peuvent varier selon les auteurs: absence ou faible incidence des effets latéraux neurologiques, absence d'augmentation de la prolactine ou augmentation seulement transitoire, absence de dyskinésies tardives ou de dystonie après une administration prolongée, activité sur les symptômes négatifs de la maladie, possibilité d'agir sur les symptômes cognitifs de la maladie.

#### 4. LA CLOZAPINE EN PRATIQUE [112]

##### A. Présentation et forme galénique

La clozapine est disponible en France sous forme de comprimés sécables, existant en deux dosages : 25 mg et 100 mg.

La présentation sous forme retard ne peut être envisagée compte tenu du risque d'agranulocytose imposant un arrêt immédiat du produit.

La clozapine appartient à la liste I des substances vénéneuses et est délivrée par période de 7 jours durant les 18 premières semaines de traitement puis par périodes de 28 jours pendant toute la durée du traitement.

##### B. Règles de dispensation

La clozapine a pu être distribuée en France dès 1989, selon une procédure dénommée « cas humanitaire », mais n'a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché qu'en 1991. Les conditions initiales de prescription la réservaient à l'usage hospitalier, sous la responsabilité des spécialistes en psychiatrie et en neurologie, selon des modalités d'utilisation (prescription, dispensation, et surveillance des effets indésirables) définies par une circulaire ministérielle (circulaire DPHM/DGS/DSS/DH n°03/11/91/20 du 12 novembre 1991).

Elle n'est plus réservée à l'usage hospitalier depuis 2001 et peut-être délivrée en officine (circulaire DGS/DSS/DHOS n°2000-512 du 10 octobre 2000) après vérification des conditions de prescription contenues dans l'AMM et en particulier après vérification de la réalisation des contrôles sanguins. En pratique, un carnet numéroté est fourni pour chaque patient par le titulaire de l'AMM afin de permettre le suivi hématologique ainsi que celui des prescriptions du produit. Les résultats des bilans hématologiques sont consignés par le prescripteur sur chaque feuille du carnet ainsi que la posologie du traitement. Le carnet est sous la responsabilité du prescripteur qui doit le conserver tant que dure la prescription et qui le transmet au pharmacien après avoir visé les résultats du bilan sanguin. Le prescripteur

doit mentionner sur l'ordonnance que la numération formule sanguine a été réalisée (avec la date) et que les valeurs sont dans la limite des valeurs usuelles. [112]

Selon le texte actuellement en vigueur, le médicament reste soumis à une prescription hospitalière initiale annuelle, réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie et gériatrie, le renouvellement étant possible par les spécialistes précités.

### C. Indications

Les indications de la clozapine, définies par son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ont été harmonisées au sein des pays de l'union européenne en Novembre 2002 par décision de la Commission européenne. La clozapine est indiquée :

- chez les patients schizophrènes résistants aux traitements neuroleptiques classiques et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres neuroleptiques ou antipsychotiques, des effets indésirables neurologiques sévères
- en cas de troubles psychotiques survenant au cours de la maladie de Parkinson, en cas d'échec des stratégies thérapeutiques habituelles.

### D. Posologie et mode d'administration

L'administration est orale et la posologie doit être adaptée à chaque cas particulier. Pour chaque patient, la dose efficace la plus faible doit être utilisée.

#### a) Posologie initiale

Le traitement sera débuté à la dose de 12,5 mg (soit un demi-comprimé à 25 mg) une ou deux fois par jour le premier jour puis un à deux comprimés à 25 mg les jours suivants. Si cette dose est bien tolérée, elle peut être augmentée graduellement par palier de 25 à 50 mg par jour pour atteindre 300 mg en 2 à 3 semaines. Après quoi, si nécessaire, la posologie peut être de nouveau augmentée à intervalles bihebdomadaires ou de préférence hebdomadaires par palier de 50 à 100 mg.

#### b) Posologie moyenne

La posologie moyenne est de 300 à 450 mg/j en plusieurs prises (2 à 4 par jour), la dose totale quotidienne pouvant être répartie de façon inégale, la prise la plus importante étant faite au coucher.

#### c) Posologie maximale recommandée

Une dose plus élevée est parfois nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique optimum chez certains patients. La posologie maximale recommandée est de 600 mg/j, sachant qu'il existe un risque accru d'augmentation des effets secondaires, notamment de crises convulsives au-delà de 450 mg/j. Lorsque des doses plus élevées sont nécessaires (la dose de 600mg/j devra être maintenue plusieurs semaines avant d'envisager la reprise de la progression posologique), l'augmentation doit se faire par palier n'excédant pas 100mg/semaine jusqu'à un maximum autorisé de 900 mg/j.

#### d) Posologie d'entretien

Après obtention d'un bénéfice thérapeutique, celui-ci peut-être maintenu tout en diminuant par paliers la posologie journalière jusqu'à un niveau de 150 à 300 mg/j, en dose fractionnées. Une fois l'effet thérapeutique obtenu, il est en effet possible d'entretenir cet effet à une dose plus faible. Une prise unique est possible si la dose totale quotidienne n'excède pas 200 mg/j.

#### e) Arrêt du traitement

En cas d'arrêt planifié du traitement, une réduction progressive de la posologie sur une période d'une à deux semaines est recommandée, sauf en cas de survenue d'un effet indésirable grave pour lequel l'arrêt sera beaucoup plus rapide. En cas d'arrêt brutal, il est nécessaire de surveiller le patient en raison d'un risque de rebond des symptômes psychotiques et d'un risque d'apparition de symptômes cholinergiques (sueurs, nausées, céphalées, vomissements et diarrhée). [40]

La durée nécessaire de traitement avant de pouvoir conclure à une inefficacité du produit reste sujette à discussion, certains auteurs ayant constaté des améliorations tardives jusqu'à 6, 9 mois, voire 12 mois [103]. En l'absence totale d'amélioration en dépit de forte posologie, le traitement peut être arrêté au bout de 3 à 4 mois. Il est cependant nécessaire de s'assurer auparavant que le traitement par clozapine a bien été optimisé en vérifiant l'observance, les taux plasmatiques et la prise éventuelle de stupéfiants. Un possible renforcement de l'action de la clozapine par une association thérapeutique (thymorégulateurs, sismothérapie, IRS) est suggéré par la littérature [117]

#### f) Reprise de traitement

Il est nécessaire de se reporter à la dose initiale, avec possibilité d'une augmentation posologique plus rapide que lors de la première instauration de la clozapine. Si l'arrêt du traitement a dépassé une semaine, la surveillance hématologique doit être reprise comme lors de l'instauration initiale du traitement.

#### g) Passage d'un neuroleptique classique à la clozapine

Il est recommandé de ne pas associer la clozapine aux neuroleptiques classiques. Avant de débiter un traitement par la clozapine chez un patient traité par un autre neuroleptique, il convient d'arrêter celui-ci progressivement sur une semaine. La clozapine pourra être introduite après un intervalle d'au-moins 24 heures suivant l'arrêt du neuroleptique.

Si le patient est traité par neuroleptique retard, le traitement par clozapine ne peut être débuté avant la date prévue de l'injection suivante, qui ne sera alors pas renouvelée.

#### h) Utilisation chez la personne âgée

Il est conseillé d'entreprendre le traitement à une posologie particulièrement faible (12,5 mg le premier jour) puis d'utiliser des paliers plus progressifs limités à 25 mg.

### E. Bilan initial

Avant d'instaurer un traitement par clozapine, il convient d'effectuer une NFS, un examen clinique et un recueil des antécédents. Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou ayant des anomalies cardiaques découvertes à l'examen clinique doivent bénéficier d'un avis cardiologique pour d'autres examens qui peuvent inclure un ECG. Le patient ne doit être traité que si les bénéfices escomptés l'emportent clairement sur les risques.

### F. Précautions d'emploi et surveillance du traitement [112]

En raison du risque d'agranulocytose particulièrement grave pouvant mettre en jeu la vie du patient, l'utilisation de la clozapine est soumise à des règles strictes de prescription et de surveillance :

- Une numération-formule leucocytaire doit être réalisée et doit être normale avant le début du traitement (nombre absolu de leucocytes supérieur ou égal à  $3500/\text{mm}^3$  et de polynucléaires supérieur ou égal à  $2000/\text{mm}^3$ ),
- Le contrôle de la NFS doit être effectué par la suite toutes les semaines pendant les 18 premières semaines de traitement puis tous les mois pendant la durée totale du traitement. Une NFS devra également être réalisée un mois après l'arrêt du traitement par clozapine.

En cas de fièvre ou signes d'infection (syndrome grippal, maux de gorge, angine), un contrôle de la NFS devra être immédiatement effectué. Il est important de renouveler régulièrement l'information et les mises en garde concernant les risques du traitement auprès du patient.

Chez des patients traités depuis plus de 18 semaines par clozapine, en cas d'interruption du traitement de plus de 3 jours mais de moins de 4 semaines, il convient d'effectuer un contrôle de la NFS toute les semaines pendant les 6 semaines suivantes. Si aucune anomalie de la formule sanguine n'apparaît, le contrôle peut être à nouveau espacé de 4 semaines. Dans le cas où le traitement aurait été interrompu plus de 4 semaines, il est nécessaire d'effectuer les contrôles hebdomadaires pendant les 18 semaines suivantes.

Si au cours du traitement, le nombre de globules blancs chute en deçà de 3500 (mais reste supérieur à 3000) ou le nombre de neutrophiles chute en deçà de  $2000/\text{mm}^3$  (mais reste supérieur à 1500), il convient d'intensifier les contrôles de la numération formule sanguine (NFS deux fois par semaine) jusqu'à ce que le nombre de leucocytes se normalise ou se stabilise. La survenue d'une neutropénie n'interdit pas en effet systématiquement la poursuite du traitement car la diminution des neutrophiles ne conduit pas toujours à une agranulocytose. Une neutropénie bénigne et transitoire serait associée à la clozapine dans 22 % des cas.

Le traitement par clozapine sera immédiatement arrêté, à n'importe quel moment du traitement, si le nombre de leucocytes devient inférieur à  $3000/\text{mm}^3$  (ou le nombre de neutrophiles inférieur à  $1500/\text{mm}^3$ ). Il convient alors de contrôler quotidiennement la NFS et de surveiller toute apparition de signes d'infection. La surveillance est à poursuivre jusqu'à la normalisation des résultats. En l'absence d'amélioration, un avis hématologique doit être demandé.

La clozapine est à proscrire chez tout patient ayant présenté une altération grave des valeurs leucocytaire sous traitement. Les patients ne doivent pas être réexposés au Leponex®.

Le traitement doit également être interrompu lorsqu'apparaît une hyper éosinophilie supérieure à  $3000/\text{mm}^3$  (il ne sera repris qu'après un retour à un taux inférieur à  $1000/\text{mm}^3$ ) ou une thrombocytopenie inférieure à  $50\,000/\text{mm}^3$ .

Le prescripteur est responsable et doit contrôler la normalité de cet examen puis le mentionner sur l'ordonnance délivrée. La durée de prescription ne doit pas excéder l'intervalle entre deux contrôles biologiques.

## G. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- Antécédents de neutropénie, d'agranulocytose ou d'hémopathies susceptibles d'en provoquer.
- Insuffisance médullaire fonctionnelle
- Affections hépatiques, rénales ou cardiaques sévères
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques
- Epilepsie non contrôlée
- Hypersensibilité à la clozapine ou aux autres composants du produit
- Iléus paralytique

L'utilisation de ce médicament est déconseillée avec l'alcool et la carbamazépine (majoration du risque d'agranulocytose).

## H. Effets secondaires

### a) Hématologiques

L'apparition d'une agranulocytose reste un effet inhérent au traitement par clozapine. Bien qu'elle soit généralement réversible à l'arrêt du traitement, cette agranulocytose peut s'avérer fatale. Les décès sont le plus souvent dus à des complications infectieuses qui constituent le risque évolutif majeur. Le mécanisme physiopathologique de cette agranulocytose est encore inconnu. Deux hypothèses ont été préférentiellement avancées impliquant des facteurs immunologiques ainsi qu'une cytotoxicité directe des métabolites de la clozapine sur les cellules hématopoïétiques.

L'agranulocytose est un effet secondaire commun à tous les neuroleptiques (un patient sur 20000) mais sa fréquence est beaucoup plus élevée avec la clozapine qu'avec les autres neuroleptiques.

Dès les premiers essais cliniques de la clozapine (entre 1962 et 1972), 4 cas d'agranulocytose ont été signalés sur 2900 patients exposés, soit une fréquence de 0,14%, comparable à celle publiée avec certains phénothiazines (0,14 à 0,5%). Entre 1972 et 1975, plusieurs autres cas ont été rapportés avec en particulier, en Finlande, la description de 16 cas dont 8 mortels dans les 6 mois qui ont suivi sa commercialisation. Ces observations alarmistes ont entraîné de sévères restrictions d'utilisation allant jusqu'à la suspension de la commercialisation de la clozapine dans certains pays. Les travaux qui ont suivi ont montré alors une incidence d'agranulocytose sous clozapine comprise entre 1 et 2 % avec taux fatal aux alentours de 50 %. [106]

Une autre étude a été réalisée par Alvir aux Etats-Unis entre février 1990 et mai 1991. Les données ont concernés 11555 patients. 73 de ces patients ont présenté une agranulocytose sous clozapine. Seules deux ont été fatales. L'incidence cumulée au cours de la première année de traitement a été de 0,80 % à 0,91 % sur un an et demi. [5]

Les données actuelles semblent cependant moins pessimistes que celles avancées initialement. En effet, depuis l'instauration de règles de surveillance hématologiques strictes, les différentes études internationales montrent une incidence des cas autour de 0,38 % [21]. La mortalité est passée de 50 % à 3 %. La prévalence des cas en France a été estimée en 1995 à 0,5 % [66].

70 % des cas surviennent au cours des 18 premières semaines de traitement. Il serait maximal au cours du 3<sup>ème</sup> mois de traitement. Ce risque est ensuite divisé par 10 au cours de la seconde année, avec un taux de 0,07 % [5].

Il est important de noter que dans 70 % des cas de survenue d'une neutropénie, une association médicamenteuse était retrouvée avec la clozapine. Certains produits sont particulièrement à risque (carbamazépine en particulier).

L'agranulocytose est le plus souvent réversible en quelques jours à l'arrêt de la clozapine (en moyenne 10,5 jours).

Le risque semble plus important en cas de sexe féminin et il augmente avec l'âge [5].

## b) Métaboliques et endocriniens [106]

- Prise de poids

Parmi les antipsychotiques, la clozapine est la molécule qui provoque la prise de poids le plus importante (4,45kg en moyenne après 10 semaines de traitement). De plus, cette prise de poids peut se poursuivre parfois après plusieurs mois de traitement [21]. Il n'a pas été retrouvé de lien entre la posologie de la clozapine et la prise de poids [93]. Cette prise de poids est un élément important à prendre en compte car c'est un facteur de risque

cardiovasculaire supplémentaire. De plus, elle peut être à l'origine d'une mauvaise compliance au traitement.

Les mécanismes en cause dans cette prise de poids n'ont pas encore été élucidés.

- Diabète et troubles de la régulation du glucose

Différentes études et cas cliniques ont montré l'apparition précoce d'une intolérance au glucose, voire même l'apparition d'un diabète de type 2 non insulino-dépendant. Le risque persiste pendant toute la durée du traitement et n'est pas corrélé à la prise de poids.

- Dyslipidémies

Les données concernant les dyslipidémies sont encore peu nombreuses. Les différentes études montrent une augmentation significative du taux de triglycérides sans augmentation du taux de cholestérol. Il semble y avoir un lien entre l'augmentation de ce taux et la prise de poids.

- élévation de la prolactinémie

La clozapine n'induit que peu d'élévation de la prolactinémie. Les effets secondaires liés à l'élévation de ce taux sont donc exceptionnels avec ce produit (aménorrhée, galactorrhée et troubles sexuels) [89].

### c) Cardiovasculaires

- Hypotension orthostatique

Cet effet secondaire est retrouvé chez 9 % des sujets traités par clozapine. Il survient généralement en début de traitement, particulièrement en cas de majorations posologiques trop rapides ou de co-administration de benzodiazépines ou autre psychotrope. Cette baisse de tension peut s'accompagner de syncopes et peut aller exceptionnellement jusqu'au collapsus circulatoire. Elle est plus fréquente chez les sujets âgés et s'estompe le plus souvent au bout de 4 à 6 semaines de traitement. Il est donc nécessaire de surveiller étroitement la tension chez les patients débutant un traitement par Leponex®. [89,146].

- Tachycardie

Elle apparaît dans environ 25 % des cas avec une augmentation moyenne de 10 à 15 battements par minute [146]. Elle peut s'amender par simple adaptation des doses. Un contrôle ECG peut être réalisé. En cas de gêne persistante, et en l'absence de contre-indication, un traitement par bêtabloquants peut être proposé.

- Modifications électrocardiographiques

La clozapine peut entraîner des troubles de la repolarisation (aplatissement ou inversion de l'onde T, allongement de l'intervalle QT) [49]. Il s'agit cependant le plus souvent de modifications bénignes, augmentant avec l'âge des patients. Aucun cas d'arythmie ventriculaire n'a été décrit dans la littérature.

- Myocardiopathies

Quelques cas de myocardites et cardiomyopathies ont été décrits. Ces cas se sont parfois avérés fatals [37]. Le mécanisme d'apparition de ces complications n'est pas actuellement élucidé. Une surveillance régulière est recommandée, notamment en cas de fatigue inexplicée, de tachycardie de repos, accompagnée d'arythmies, de dyspnée ou de symptômes d'insuffisance cardiaque. Si le diagnostic est confirmé, la clozapine doit être interrompue. Ce risque apparaît surtout dans les 2 premiers mois de traitement mais pas uniquement [49].

#### d) Neurologiques

- sédation

L'effet neurologique principal de la clozapine est la sédation. La clozapine est actuellement l'antipsychotique atypique ayant l'action sédatrice la plus importante [13]. Cet effet est cependant comparable à celui de neuroleptiques classiques comme l'halopéridol.

Il est signalé chez au moins 39 % des patients mais est le plus souvent modéré et transitoire. Il apparaît surtout en début de traitement et lors de progressions posologiques rapides. Il est classiquement recommandé de prescrire la dose la plus forte le soit [146].

- épilepsie

Parmi les antipsychotiques atypiques, la clozapine est celui qui expose le plus à un risque épileptogène [115]. On peut noter des altérations de l'électroencéphalogramme chez 60 % des patients [112]. L'apparition de crises d'épilepsie est dose-dépendante et peut également être en relation avec la progression posologique adoptée en début de traitement. L'incidence des crises comitiales dépend de la posologie : 1 à 2 % jusqu'à 300mg/j, 3 à 4 % entre 300 et 600 mg/j, et 5 % au-delà de 600 mg /j. La dose seuil à partir de laquelle une surveillance électroencéphalographique est recommandée est de 500 mg/j [49].

En cas d'aggravation des symptômes psychotiques liée à la diminution de la clozapine indiquée par la survenue d'une crise d'épilepsie, il est possible d'envisager l'association avec un traitement anticomitial avant de reprendre les doses antérieures de clozapine. Le valproate de sodium est alors une molécule de choix dans cette indication. La carbamazépine est contre-indiquée en raison du risque hématologique.

- Syndrome extrapyramidal et dyskinésies tardives

L'incidence très faible des symptômes extrapyramidaux est l'un des avantages cliniques majeurs de la clozapine [82]. Cette bonne tolérance clinique a été confirmée dans de nombreuses études avec la présence de tremblements dans 6 % des cas et d'une rigidité dans 3 % des cas [49].

Le risque de survenue de dyskinésies tardives serait moins important qu'avec les neuroleptiques classiques [115].

- Syndrome confusionnel

La survenue de syndromes confusionnels a également été observée notamment dans des populations à risque (sujets âgés, troubles cognitifs préexistants) ou lorsque la progression de la posologie est trop rapide. Ils régressent le plus souvent avec la diminution du traitement [49].

- Syndrome malin des neuroleptiques

La survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques est rare avec la clozapine. Les tableaux décrits sont plus atténués et peuvent parfois être confondus avec des effets secondaires bénins survenant en début de traitement à type de fièvre modérée notamment. La clozapine est toujours considérée comme une bonne alternative en cas d'antécédent de syndrome malin survenu avec un neuroleptique classique [21].

#### e) Foie et tractus digestif

- Hépatiques

La majorité des cas publiés rapportent une atteinte hépatique biologique isolée sans manifestations cliniques associées. Dans la plupart des cas, ces anomalies sont réversibles malgré la poursuite du traitement. La clozapine est néanmoins contre indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Certains auteurs préconisent une surveillance biologique dans des cas de patients à risque accru de problème hépatique : posologie élevée, surdosage médicamenteux, obésité, patient âgé, pratiques addictives, comédication hépatotoxique, antécédents hépatiques [146].

- Nausées, vomissements

Jusqu'à 11 % des patients présenteraient des nausées et des vomissements apparaissant après plusieurs semaines de traitement sans que le mécanisme ne soit élucidé. La recherche d'un iléus paralytique est alors nécessaire [146].

- Constipation

C'est un effet indésirable également fréquemment rapporté (14 à 25 % des patients). Il ne faut ignorer une occlusion intestinale ou un iléus paralytique.

- Hypersialorrhée (31 à 48 %). La survenue d'une hypersalivation survient surtout en début de traitement, elle est plus prononcée pendant le sommeil et peut atteindre un volume important [49].

#### f) Autres

- Incontinence urinaire

L'estimation de l'incidence des problèmes d'incontinence urinaire varie entre 0,23 % et 30 %. Plusieurs mécanismes sont invoqués : sédation excessive, propriétés anticholinergiques de la clozapine notamment [146].

- Hypersudation, hyperthermie bénigne.

Une hyperthermie bénigne et transitoire peut s'observer durant les trois premières semaines de traitement par clozapine. Elle reste généralement modeste (température augmentée de 0,5 à 1,5°C) et disparaît en quelques jours spontanément. Elle nécessite rarement un arrêt du traitement [49].

### I. Interactions médicamenteuses

#### a) Aggravation du risque hématologique

Les médicaments connus pour leur potentiel myélo-suppressif élevé ou leucopéniant ne doivent pas être associés à la clozapine. Certaines de ces molécules sont connues pour cet effet comme la carbamazépine, ou encore certaines phénothiazines ou butyrophérones.

L'association avec d'autres psychotropes, en particulier neuroleptiques, est déconseillée et doit, lorsqu'elle est prescrite, entraîner une vigilance hématologique accrue.

b) Interactions en rapport avec le métabolisme de la clozapine  
[21,49]

La coprescription de produits ayant une forte affinité pour la voie du cytochrome P450 peut être à l'origine d'interactions à prendre en compte.

Certains produits inhibiteurs enzymatiques sont à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de la clozapine : fluoxétine, fluvoxamine, cimétidine, fluoroquinolones notamment.

D'autres, inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, la phénytoïne, vont au contraire faire décroître le taux plasmatique de la clozapine.

Une forte consommation de tabac entraîne également un abaissement de la concentration des taux plasmatiques de la clozapine. Une abstinence subite peut inversement entraîner une élévation du taux de clozapine et par la même l'apparition d'effets secondaires inattendus.

La caféine peut elle-aussi être responsable d'une augmentation du taux plasmatique de clozapine. Après 5 jours sans caféine, les taux peuvent diminuer de 50 %.

Enfin, la clozapine peut entraîner l'augmentation de la concentration plasmatique de substances se liant fortement aux protéines (par exemple la warfarine et la digoxine) en raison de leur déplacement à partir des protéines plasmatiques. Si nécessaire, la posologie des agents liés aux protéines devra être ajustée.

c) Effet dépresseur du système nerveux central

Tous les produits ayant un effet dépresseur de système nerveux central doivent être utilisés avec précaution avec la clozapine. C'est le cas de l'alcool, des benzodiazépines, des sédatifs, des hypnotiques, des antihistaminiques qui peuvent majorer certains effets de la clozapine comme la sédation, les sensations vertigineuses, l'hypotension. Des cas de décès ont été observés.

Le cas particulier des benzodiazépines, en particulier du clonazépine (RIVOTRIL®) doit être souligné. L'association clozapine-benzodiazépines a été mise en cause à plusieurs reprises dans la survenue de collapsus pouvant entraîner le décès du patient [52]. Une prudence particulière s'impose donc lors de la prescription simultanée de ces deux produits. L'apparition d'effets secondaires tels que neutropénies, hyperthermie et élévations serait également plus fréquemment observée lors de cette association.

## J. Intérêt du dosage plasmatique

Un nombre important de travaux a été consacré à l'étude des dosages plasmatiques de la clozapine, cherchant à comparer les relations éventuelles entre les taux obtenus et la réponse clinique.

La très grande variabilité des concentrations plasmatiques retrouvées pour une même posologie est notée dans la plupart de ces études. Ainsi le ratio concentration plasmatique/posologie peut varier de 45 % au niveau interindividuel et de 20 % chez un même sujet.

Différents facteurs sont évoqués pour expliquer ces variations : sexe, observance, répartition des prises, tabac, poids, interactions médicamenteuses, existence de « métaboliseurs lents ».

Le sujet jeune, tabagique, de sexe masculin étant le plus à même d'avoir des concentrations plasmatiques faibles malgré des posologies élevées.

L'efficacité de la clozapine est obtenue d'autre part pour des concentrations plasmatiques très variables.

Il semble cependant que des seuils de 350 à 420 ng/ml doivent être atteints pour obtenir une réponse clinique satisfaisante, ce qui correspond en général à des posologies de 400 à 500 mg/j [13,40].

L'ensemble de ces arguments plaide pour une évaluation clinique préférable aux dosages plasmatiques pour les ajustements posologiques. Ces dosages ne doivent pas être réalisés en première intention et n'auraient d'intérêt que dans le cadre de l'évaluation de l'observance thérapeutique ou en l'absence de réponse clinique malgré des doses de clozapine élevée.

Le dosage de la clozapine doit être réalisé 12 heures après la dernière prise.

## 5. AUTRES PERSPECTIVES CLINIQUES

### A. Introduction

Si l'indication principale, et surtout officielle, de la clozapine reste la schizophrénie résistante, celle-ci est utilisée par de nombreux praticiens dans plusieurs autres indications, hors AMM, liées à son profil d'action pharmacologique et clinique. La clozapine possède des effets sur de nombreux autres troubles, parfois associés à la schizophrénie. Il s'agit principalement de la suicidalité et des troubles thymiques mais aussi des conduites agressives, des troubles de la personnalité ou de certains troubles neurologiques, posant ouvertement la question de l'extension et de l'élargissement des indications AMM de cette molécule.

## B. Prévention du risque suicidaire des patients schizophrènes

Le suicide est la première cause de mortalité chez le jeune schizophrène. Sa fréquence varie entre 10 et 13 % des patients. Malgré l'introduction des traitements neuroleptiques conventionnels, ce taux n'a pas varié.

Plusieurs études ont montré une influence de la clozapine sur la suicidalité (Meltzer-Okaily 1995, Walker 1997, Meltzer 1999, Munro 1999). Pour affiner ces résultats, une très large étude prospective internationale a été mise en place sur deux ans sous le nom « International Clozaril /Leponex Suicide Prevention Trial ou Inter SepPT study » [105]. Les résultats ont montré un taux de suicide significativement moins important sous clozapine. L'ensemble de ces études a permis l'obtention, en 2003, d'une extension de l'AMM de la clozapine à la prévention du suicide chez les patients schizophrène aux Etats-Unis. Un dossier d'enregistrement est également en cours pour cette indication en Europe. La présence de facteurs de risque suicidaire chez un patient schizophrène semble être un argument supplémentaire à l'introduction de la clozapine.

## C. Traitement des troubles de l'humeur

Nous détaillerons dans le prochain chapitre l'indication de la clozapine dans le trouble bipolaire, objet de ce travail.

## D. Activité agressolytique de la clozapine

Les neuroleptiques et antipsychotiques sont très souvent utilisés en dehors de indications de princeps soit pour des troubles mentaux bien caractérisés autres que la schizophrénie soit pour leur action symptomatique sur des dimensions cliniques comme l'anxiété, l'impulsivité, l'agitation ou l'agressivité. L'utilisation de la clozapine dans ces indications repose sur l'expérience clinique (qui en consacre l'usage), sur des rapports de cas et quelques études de cas ouvertes ou contrôlées.

La plupart des auteurs concluent à l'intérêt majeur de la clozapine lors de comportements agressifs des patients schizophrènes. Dans les autres cas, une amélioration souvent « importante » est observée mais nécessiterait des travaux complémentaires [146].

## E. Utilisation dans les affections neurologiques

### a) Les dyskinésies tardives

Les dyskinésies tardives font partie des effets secondaires neurologiques des neuroleptiques, apparaissant le plus souvent en cas de traitements au long cours après le troisième mois de traitement. Les liens entre dyskinésies tardives et symptômes extrapyramidaux sont complexes et encore non établis. Ces derniers représentent cependant le facteur de risque de dyskinésie tardive le plus important. De nombreuses études ont été publiées sur l'action de la clozapine sur les dyskinésies tardives. Cet effet secondaire surviendrait chez 20 à 40 % des patients traités par des neuroleptiques conventionnels au long cours [146].

Il semblerait que la clozapine, outre le fait qu'elle n'induit que très rarement ce type d'effets secondaires, pourrait avoir une action curative sur les dyskinésies déjà constituées. Cependant en raison des effets secondaires de cette molécule, elle ne doit être utilisée dans cette indication qu'en cas d'échec des autres traitements préconisés.

### b) La maladie de Huntington

Quelques publications concernent le traitement par clozapine des mouvements choréiques de la maladie de Huntington par le clozapine. La clozapine à des doses allant de 50 à 150 mg/j pourrait avoir un effet bénéfique dans cette pathologie mais aux prix de certains effets indésirables tels que somnolence, sensations vertigineuses, asthénie notamment [146].

## F. Utilisation dans les troubles de la personnalité

Les résultats de plusieurs études confirment que le recours à la clozapine peut être bénéfique dans le traitement de certains troubles de la personnalité de type borderline notamment. Ces études ont été cependant réalisées sur des patients présentant des symptômes psychotiques associés [54].

## G. Utilisation chez des patients présentant un retard mental sévère

Les neuroleptiques sont souvent utilisés dans cette population pour contrôler des états d'agitation, des conduites agressives ou des phénomènes d'automutilation, qui peuvent survenir qu'un diagnostic de trouble psychiatrique soit ou non associé au retard mental.

Quelques études ont été réalisées dans cette indication montrant une efficacité ainsi qu'une bonne tolérance du produit tant sur les symptômes psychotiques et maniaques que sur l'agressivité et les conduites d'automutilation indépendantes d'un diagnostic psychiatrique [54,143].

## II. INDICATION DE LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

L'existence d'un certain nombre de patients bipolaires résistants aux thérapeutiques classiques a amené de nombreux auteurs à préconiser l'utilisation de la clozapine dans cette indication. L'intérêt de la clozapine dans le traitement des troubles thymiques a été suggéré dès les années 1970.

La clozapine est apparue non seulement efficace chez les patients schizophrènes mais aussi chez les patients souffrant de troubles schizoaffectifs et de troubles bipolaires, incluant les patients résistants ou présentant des effets secondaires invalidants au lithium, à la carbamazépine, au divalproate ou bien aux neuroleptiques conventionnels. Cette efficacité a également été retrouvée chez les patients souffrant de trouble bipolaire à cycles rapides.

### 1. GENERALITES

Dès les premières utilisations, l'efficacité de la clozapine dans la schizophrénie résistante avec notamment l'amélioration des items « dépression » aux différentes échelles d'évaluation, a aiguillé l'intérêt des chercheurs vers des troubles associant au premier plan symptômes psychotiques et symptômes thymiques. De plus, Les premières études ont souvent inclus des patients schizophrènes, des patients schizoaffectifs (d'autant plus que la distinction nosographique entre ces deux entités n'a pas été toujours bien définie) et des patients bipolaires avec symptômes psychotiques.

Ces études ont rapidement suggéré une action spécifique de la clozapine dans les troubles thymiques et de ce fait, un usage dans des indications plus larges que celles initialement recommandées.

Mc Elroy et coll. (1991) constatent dans une étude sur 85 patients recevant de la clozapine pendant 6 semaines que les patients atteints de troubles schizoaffectifs (n=25) et les patients atteints de troubles bipolaires avec symptômes psychotiques (n=14) présentent un taux de réponse significativement plus élevé que les patients schizophrènes [99].

La clozapine posséderait en effet une action positive sur certains symptômes affectifs, en particulier sur la symptomatologie maniaque. Son effet sur la symptomatologie dépressive serait en revanche moindre que sur la manie. Enfin, si l'activité de cette molécule est d'abord curative, certains évoquent dès 1992 une action préventive sur la survenue des rechutes [131].

Les conclusions des premières études restent cependant contestables en raison de problèmes méthodologiques (Frye 1998): études rétrospectives non contrôlées, absence d'études randomisées en double aveugle, inclusion de patients schizoaffectifs dont la définition demeure parfois imprécise, nombre de patients faible, durée limitée ou instruments d'évaluation peu spécifiques, association avec plusieurs traitements [56].

Les différentes études sont en effet bien souvent menées sur des populations dans lesquelles sont regroupés patients schizophrènes, schizoaffectifs et bipolaires, ce qui rend parfois difficile l'exploitation des résultats concernant l'action purement thymique de la clozapine.

Les principales échelles utilisées dans ces études sont :

- la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), échelle de psychopathologie générale,
- la BRMS (Bech Rafaelsen Mania Scale) et la YMRS (Young Mania Rating Scale), échelles de manie,
- l'HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) et la CDS (Calgary Depression Scale), échelles de dépression,
- la PANSS (Positive et Negative Symptoms Scale), échelle utilisée dans la schizophrénie,
- la CGI (Clinical global Impression) ou bien encore la GAFS (Global Assessment of Functioning Scale)

mais l'impression clinique globale reste parfois le seul critère d'évaluation. L'amélioration est le plus souvent définie par une réduction d'au moins 20 % du score des principales échelles (BPRS, YMRS notamment). Le terme de réponse correspond en général à une diminution d'au moins 50 % aux différentes échelles d'évaluation. Cela correspond à une évaluation clinique globale du patient entre bien « améliorée » et « très améliorée ». Le

terme de rémission est utilisé lorsque presque tous les symptômes ont disparu. Si cet état dure plus de 6 à 12 mois, on ne parle plus de rémission mais de guérison.

Dans toutes ces études, la clozapine est utilisée en dehors des indications officielles de l'AMM mais toujours dans des cas de sujets résistants au traitement. La définition de la résistance au traitement repose en général sur la persistance des symptômes thymiques malgré la mise en place d'un traitement adéquat, en particulier malgré l'association de deux thymorégulateurs à doses thérapeutiques et malgré (en cas de symptômes psychotiques) la prescription d'un neuroleptique classique [133]. Les critères de définition de non-réponse ou de réponse partielle au traitement varient cependant selon les auteurs. Si la définition de résistance a été clairement établie pour la schizophrénie, elle reste plus imprécise pour les troubles bipolaires dans la mesure où aucune définition consensuelle de résistance au traitement des troubles bipolaires n'a été établie.

## 2. CLOZAPINE DANS LE TRAITEMENT CURATIF DES ACCES MANIAQUES.

Dès 1977, un article publié dans une revue allemande rapporte 52 cas de manie hospitalisés entre janvier 1974 et juin 1975, traités par la clozapine, en monothérapie chez la moitié des patients. Les résultats montrent une action positive de la clozapine sur la symptomatologie maniaque ainsi qu'une bonne tolérance sur le plan des effets secondaires. Les auteurs aboutissent à la conclusion qu'il est nécessaire de poursuivre les essais dans cette direction. Il n'existe pourtant, à ce jour, aucune étude randomisée en double aveugle ou contre placebo concernant l'utilisation de la clozapine dans les manies aiguës. En revanche, plusieurs études prospectives ouvertes ont confirmé les effets de la clozapine dans cette indication. Quelques études de cas ont également été rapportées (Antonacci, 1995) [9].

Zarate et coll., dans leur revue de la littérature, recensent entre 1973 et 1995, 30 études de méthodologie variable (études ouvertes, contrôlées, études de cas) testant l'efficacité de la clozapine chez des patients présentant des troubles schizoaffectifs, bipolaires et schizophréniques. Au terme de leur analyse, 71,2% des patients bipolaires et 69,6% des patients schizoaffectifs ont été significativement améliorés par la clozapine. L'efficacité la plus constante de la clozapine a porté sur les symptômes maniaques, les patients maniaques et mixtes ayant été généralement meilleurs répondeurs que les dépressifs. [147]

Banov et coll. (1994) ont réalisé une étude en condition naturaliste portant sur 193 patients souffrant de troubles résistants bipolaires, schizoaffectifs, dépressifs unipolaires et

schizoéphréniques, au Mac Lean Hospital (USA). Les patients ont été suivis pendant en moyenne 18,7 mois après l'introduction de la clozapine (entretiens semi-structurés réguliers) et ont reçu en moyenne 363,3 mg/j de clozapine. Les sujets bipolaires et schizoéphréniques ont eu des résultats significativement meilleurs que les sujets schizoéphréniques, les patients maniaques ayant eux-mêmes des résultats supérieurs aux patients déprimés unipolaires, bipolaires et schizoéphréniques. [14]

En 1994, Kimmel et coll. ont réalisé une étude ouverte sur 13 semaines incluant 25 patients bipolaires et schizoéphréniques en phase maniaque, résistants au traitement. La clozapine est prescrite, après un washout de 7 jours, à des posologies allant de 250 à 800 mg par jour (494 mg en moyenne) et n'est associée qu'à des produits hypnotiques. 18 patients, soit 72 %, ont montré une amélioration franche de plus de 50 % à l'échelle YMRS et 8 patients, soit 32%, une amélioration de la BPRS, l'amélioration à la BPRS s'avérant significativement supérieure chez les patients bipolaires. Cette étude confirme que l'efficacité de la clozapine n'est pas limitée au traitement des patients schizoéphréniques mais concerne aussi le traitement aigu des accès maniaques, les patients bipolaires présentant une meilleure réponse que les patients schizoéphréniques. [83]

En 1997, Barbini et coll. publient un article comparant l'efficacité de la clozapine à celle de la chlorpromazine dans une étude randomisée prospective ouverte sur 3 semaines. 30 patients présentant un état maniaque caractérisé ont été inclus. 15 patients ont été traités par clozapine, 12 par chlorpromazine, 3 ont été exclus en raison de problème de compliance. Tous les patients ont également reçu du lithium pendant la durée de l'étude. Les patients traités par clozapine ont montré une amélioration plus rapide des scores de la YMRS. [15]

Une autre étude prospective ouverte, menée par Green et coll., mérite également d'être citée concernant l'efficacité de la clozapine dans le traitement des états maniaques aigus. Dans cette étude, 22 patients bipolaires présentant un état maniaque résistant, ont reçu de la clozapine en monothérapie pendant 12 semaines à dose progressivement croissante (25mg/j à 550 mg/j). Sept patients, soit 77%, ont montré une diminution de 20% des scores de l'YMRS, de la CGI et de la BPRS. Dix patients, soit 46% des sujets, ont montré une diminution d'au moins 50% des scores aux 3 échelles. Sur 15 patients qui ont terminé l'étude, 87% ont été très nettement améliorés. [64]

Enfin, Degner D. et coll. exposent dans un article également publié en 2000 une étude rétrospective portant sur 117 patients inclus entre 1974 et 1997 ayant présenté un épisode maniaque traité par clozapine en monothérapie à un dosage moyen de 350 mg/j. Les résultats de cette étude montrent une amélioration significative précoce dès les premiers jours de traitement. [48]

**Tableau n°1 récapitulatif des études « clozapine et traitement aigu de l'accès maniaque »**

auteurs	Méthodologie	Patients	Durée-dose moyenne	Résultats	caractéristiques
Müller-heipertz 1977	SI	52 patients maniaques	SI	Amélioration rapide bonne tolérance	
Mc Elroy et al 1991	Prospective ouverte	85 patients S, SA et TB résistants au traitement	6 semaines Dose : SI	Taux de réponses significativement plus élevés pour les TB et SA	Traitement aigu
Kimmel et al 1994	Ouverte prospective	25 patients en phase maniaque (TB ou SA) résistants	13 semaines 494mg/j	Amélioration de plus de 50% à la YMRS pour 72 % des patients	YMRS, BPRS monothérapie
Antonacci et al 1995	Etudes de cas	4 patients maniaques résistants	SI	Amélioration globale : clinique et fonctionnelle	Traitement curatif
Barbini 1997	Ouverte, prospective, randomisée versus chlorpromazine	30 patients en phase maniaque	3 semaines 166 mg/j	Amélioration des Scores à l'YMRS avec la clozapine  Amélioration plus rapide	YMRS
Green et al 2000	Ouverte prospective	22 patients	12 semaines Max 550 mg/j	Amélioration d'environ d'au moins 50% aux différents scores	YMRS BPRS CGI monothérapie traitement curatif
Degner et al. 2000	Etude rétrospective	117 patients TB maniaques	Durée : SI 353 mg/j	Amélioration significative	CGI, GAFS,

*S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information*

### 3. CLOZAPINE ET TRAITEMENT AIGU DES ACCES DEPRESSIFS

L'utilisation de la clozapine dans le traitement de la dépression bipolaire a été peu étudiée. La littérature se limite le plus souvent à la description de cas cliniques concernant généralement un nombre réduit de patients.

Plusieurs de ces cas sont inclus dans certaines cohortes (Naber 1990, Mc Elroy 1991, Banov 1994) D'autres sont exposés dans des études de cas (Dassa 1993, Privitera 1993, Ranjan 1996, Jeyapaul 2006). Ils suggèrent dans l'ensemble une efficacité modérée à marquée de la clozapine sur la symptomatologie dépressive dans des cas de dépression bipolaire résistante aux traitements habituels (évolution « favorable » ou « très favorable » sous clozapine).

La majorité des cas provient de l'étude du Mac Lean Hospital, déjà citée précédemment. Banov et coll. (1994) analysent l'évolution de 193 patients sous clozapine, dont un sous groupe de 14 patients schizoaffectifs et 9 patients bipolaires présentant des symptômes dépressifs. Les patients sont évalués pendant au moins 6 mois après l'initiation du traitement par clozapine. Les résultats montrent une amélioration sous clozapine (4 des 9 patients bipolaires se sont montrés répondeurs) bien que le diagnostic de dépression s'avère être un facteur significatif d'interruption de traitement (6 patients évalués sur les 23 initiaux). L'amélioration clinique à la CGI est également significativement inférieure à celle observée chez les patients bipolaires maniaques ou schizoaffectifs. Contrairement aux autres groupes de patients, les patients déprimés ne présentent par ailleurs pas de diminution significative du nombre de réhospitalisations pendant le traitement par clozapine. [14]

Mc Elroy et al. (1991) retrouvent également dans un échantillon de plus petite taille (5 patients schizoaffectifs avec symptômes dépressifs issus d'une cohorte de 78 patients) une réponse positive portant sur les symptômes dépressifs et psychotiques pour les cinq patients, modérée chez 4 de ces 5 patients et marquée pour le dernier. Le cas d'une patiente présentant une dépression bipolaire majeure avec symptômes psychotiques réfractaire au traitement est détaillé. Un traitement par 525 mg/j de clozapine a permis une amélioration des symptômes psychotiques. La dépression a, quant à elle, été améliorée par une posologie de 900 mg /J au point qu'il n'y a eu aucune réhospitalisation dans les 3ans et demi qui ont suivi. [99]

Dassa et coll rapportent un cas de dépression psychotique résistante traitée avec succès par clozapine. Une dose de 500mg par jour permet une amélioration en deux mois [46]. Ranjan et Meltzer publient en 1995 trois cas de patients présentant un épisode dépressif majeur avec caractéristiques psychotiques qui ont vu leur état s'améliorer grâce à une monothérapie par clozapine [122]. Enfin, Jeyapaul expose le cas d'une femme dont la symptomatologie dépressive résistante a été significativement améliorée par un traitement par clozapine [80].

**Tableau n°2 récapitulatif des études « clozapine et traitement aigu des accès dépressifs**

Auteurs	Méthodologie	Patients	Durée –dose moyennes	Résultats	Caractéristiques
Mc Elroy et al 1991	Etude rétrospective	78 patients S, SA et TB résistants au traitement dont 5 avec symptômes dépressifs	Au moins 6 semaines Un cas à 900mg/j pendant 42 mois	Amélioration des symptômes dépressifs	<i>Groupe hétérogène, pas de groupe témoin ni de suivi à long terme</i>
Naber D., Hippus H. et al 1992	Etude rétrospective	644 patients dont 54 avec dépression psychotique	49 jours en moyenne	Effet satisfaisant chez 55 à 72 % des patients dépressifs	<i>Etude surtout centrée sur les effets secondaires de la CZP patients très hétérogènes, pas de standardisation</i>
Privitera et al. 1993	Etude de cas	1 patiente bipolaire II	10 semaines 125 mg/j	Amélioration dès la 3,5 <sup>ème</sup> semaine de la dépression et des idées suicidaires	Echelle BPRS, HDRS <i>un seul cas</i>
Dassa et al 1993	Etude de cas	1 patiente dépression psychotique résistante	500mg/j 12 mois	Amélioration sous CZP	<i>Un seul cas</i>
Banov et al 1994	Etude naturaliste	193 dont 14 TB et SA avec symptômes dépressifs S	18,7 mois	Réponse bonne ou très bonne dans 50% des cas avec amélioration de la dépression	<i>Groupe hétérogène, pas de groupe contrôle</i>
Ranjan et al 1996	3 cas	3 patients, dépression psychotique résistante	4 à 6 ans	Efficacité en traitement aigu et prophylactique	clozapine en monothérapie
Jeyapaul P. et al 2006	Etude de cas	1 patiente dépression psychotique	24 mois 350 mg/j	Amélioration significative de l'humeur	BPRS (63-----21)

S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information

#### 4. CLOZAPINE ET SUICIDALITE

La suicidalité, ou potentialité suicidaire est une notion qui recouvre les tentatives de suicide, le suicide et les idées suicidaires. Le suicide reste une cause de surmortalité dans le trouble bipolaire et la persistance d'idées suicidaires, un facteur d'altération de la qualité de vie. Le risque de suicide est 15 fois plus élevé que dans la population générale, 19% des patients bipolaires décédant par suicide.

L'efficacité de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire a surtout été étudiée chez les patients schizophrènes. La première grande étude ouverte ayant montré un effet positif de la clozapine sur l'idéation suicidaire a porté sur 420 patients (Meltzer et Okayli, 1995). L'objectif de cette étude était l'évaluation comparative de la potentialité suicidaire sous clozapine et sous neuroleptiques classiques chez des patients schizophrènes et schizoaffectifs. 183 patients résistants ont reçu pendant au moins 6 mois un traitement par clozapine, les autres ayant été traités par neuroleptiques conventionnels. Dans le premier échantillon, on a observé une diminution de la potentialité suicidaire chez près de 40% des sujets et une diminution du nombre de tentatives de suicide de 86,5%. [104]

Depuis, sur 6 études rétrospectives (1997 à 2001), 4 ont conclu à une réduction du risque suicidaire sous clozapine et 2 à une absence de différence. Leur méthodologie a cependant fait l'objet de nombreuses critiques (absence d'évaluation préalable du risque suicidaire, méthodologie différente pour le groupe contrôle, traitements adjuvants non contrôlés).

Afin de confirmer cette hypothèse et de répondre aux exigences méthodologiques, une nouvelle étude randomisée ouverte (Meltzer 2003) a inclus 980 patients sur 2 ans impliquant 11 pays et 67 centres. Cette étude a conforté l'hypothèse d'un effet bénéfique de la clozapine sur la réduction du nombre de tentatives de suicide chez les patients schizophrènes et schizoaffectifs en mettant en évidence une réduction de 26% des tentatives de suicide et des hospitalisations pour prévention du risque suicidaire. [105]

En ce qui concerne le trouble bipolaire, l'effet protecteur de la clozapine sur la suicidalité a été observé dans de nombreuses recherches et fait l'objet de publications dans quelques études de cas.

Privitera publie en 1993 le cas d'une patiente de 44 ans, atteinte d'un trouble bipolaire à cycles rapides de type II avec une majorité d'épisodes dépressifs dans lequel la clozapine (125mg/j) a permis une remarquable amélioration, notamment sur le plan des idées suicidaires [120].

En 1999, Vangala, Brown et Suppes rapportent le cas d'une femme de 34 ans, présentant une maladie bipolaire associée à un trouble de la personnalité de type borderline, ayant évolué vers une forme à cycles rapides résistante aux traitements usuels, y compris à l'électro-convulsivothérapie. Son histoire est émaillée de très nombreuses tentatives de suicide. L'introduction de la clozapine a entraîné une amélioration modérée sur le plan de la stabilisation de l'humeur mais a été en revanche suivie d'une réduction significative des idées suicidaires et d'une absence de récurrence de tentatives de suicide. [141]

Plus récemment, Gupta, en 2009, rapporte le cas d'une jeune femme stabilisée pendant 66 mois par un traitement par clozapine (350mg/j) en monothérapie. 6 ans et demi

après le début de ce traitement, la patiente n'a présenté aucun nouvel épisode thymique ni pensées suicidaires ou passage à l'acte suicidaire. [65]

**Tableau n°3 récapitulatif des études « clozapine et suicidabilité »**

Auteurs	Méthodologie	patients	Durée-dose moyenne	Résultats	caractéristiques
Privitera et al. 1993	Etude de cas	1 patiente bipolaire II	10 semaines 125 mg/j	Amélioration dès la 3 <sup>ème</sup> 1/2 semaine des idées suicidaires	Echelles BPRS, HDRS <i>un seul cas</i>
Meltzer-Okayli 1995	Prospective ouverte	421 patients S et SA	6 mois à 7 ans	Diminution de la potentialité suicidaire chez 40% des patients Diminution du nombre de TS de 86,5%	Echelles BPRS, HDRS
Vangala et al. 1999	Etude de cas	1 patiente TB à cycles rapides	5 ans 325 mg /J	Réduction significative des idées suicidaires Pas d'acte suicidaire	<i>Association avec le lithium</i> <i>Polythérapie comorbidités</i>
Meltzer et al. 2003	Prospective, multicentrique Randomisée, versus olanzapine	980 patients S et SA	2 ans	Moins d'idées suicidaires et de tentatives de suicide dans le groupe CZP	Patient à forts risques suicidaires <i>Traitements associés</i> <i>Etude non en double aveugle</i>
Gupta 2009	Etude de cas	1 patient dépression bipolaire résistante	6,5 ans 350 mg/j	Pas d'idées suicidaires Pas de tentatives de suicide	monothérapie

*S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information*

5. CLOZAPINE ET TRAITEMENT DES ETATS MIXTES :

On relève dans la littérature deux séries de cas rapportant une efficacité de la clozapine dans les états mixtes, états caractérisés par la présence simultanée de symptômes de la lignée dépressive et de la lignée maniaque et souvent réfractaires aux différentes thérapeutiques.

Suppes et al (1992) ont rapporté 7 cas de sujets bipolaires présentant un épisode de manie dysphorique avec symptômes psychotiques résistant aux traitements usuels et traités efficacement par une dose moyenne de 500 mg de clozapine (évolution clinique « bonne » et ou « très bonne »). [131]

Trois autres publications, sont en faveur de l'utilisation de la clozapine dans le traitement des épisodes mixtes après échecs des traitements usuels (Mc Elroy 1991, Banov 1994 et Zarate 1995). [99,14,148]

Enfin, un cas d'état mixte sévère, chez une patiente de 52 ans aux antécédents de trouble bipolaire à cycles rapides, a été également remarquablement amélioré par un traitement associant clozapine et lamotrigine (Bastiampillai 2010) [16].

**Tableau n°4 récapitulatif des études « clozapine et traitement des états mixtes »**

Auteurs	Méthodologie	Patients	Durée-dose moyennes	Résultats	caractéristiques
Mc Elroy et al. 1991	Etude ouverte	78 patients S, SA et TB dont 5 états mixtes	SI	Amélioration significative	
Suppes et al 1992	Etude de cas	7 cas d'états mixtes résistants	3 à 5 ans	Guérison de l'accès stabilisation absence de réhospitalisation	
Banov et al. 1994	Etude naturaliste	193 patients S SA et TB dont 15 états mixtes	147,7 mg/j 20,6 mois	Amélioration significative	
Zarate et al 1995	Etude prospective	17 patients TB maniaques ou mixtes résistants	Au moins 6 mois	Efficacité dans le traitement de l'accès, diminution du nombre de réhospitalisation	monothérapie
Bastiampillai et al 2010	Etude de cas	Une patiente TB état mixte, cycles rapides	4 ans 150 mg/j	Aucun accès Bonne tolérance	CGI-S et CGI-I <i>En association avec la lamotrigine 100</i>

S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information

## 6. CLOZAPINE ET CYCLES RAPIDES

Les patients bipolaires présentant des cycles rapides constituent un sous-groupe de patients associés à résistance accrue aux thérapeutiques usuelles, notamment au lithium. Plusieurs cas cliniques et séries de cas ont été rapportés dans la littérature, montrant une évolution favorable sous clozapine, chez des patients en général résistants aux traitements habituels.

Un cas de trouble bipolaire à cycle rapides traité par clozapine est relaté par Lançon et Llorca en 1997. Le patient présente un trouble bipolaire de type I avec symptômes psychotiques ayant évolué après 21 ans de maladie vers une forme à cycles rapides, puis ultra rapides, résistante aux traitements classiques. La clozapine est prescrite à la dose de 600mg/j et poursuivie à cette dose au long cours. L'amélioration a été obtenue en 12 semaines. Un suivi de 2 ans n'a pas montré de récurrence thymique. [89]

De nombreux auteurs ont antérieurement suggéré l'intérêt de la clozapine dans cette indication : Calabrese en 1991, Suppes en 1994 puis en 2004, Frye en 1996.

Calabrese en 1991 expose les cas de 2 femmes dont la cyclicité a été nettement réduite, voire supprimée après prescription d'un traitement de 3,5 à 6 mois de clozapine (350 mg/j) en monothérapie. [28]

T. Suppes (1994) rapporte 3 cas de trouble bipolaire à cycles rapides sévères, sans symptômes psychotiques, traités par clozapine. Les doses utilisées ont été de 400mg/j, de 150 mg/j et enfin de 400mg/j, réduite dans un second temps à 275 mg/j en raison de nausées. Dans les 2 premiers cas, la clozapine a été ajoutée à un traitement par lithium. Dans tous les cas, la réponse a été obtenue dans un délai de 2 à 4 mois et a persisté pendant les 12 à 20 mois d'observation. Seul le troisième cas n'a obtenu qu'une rémission partielle. [132]

Frye et coll (1996) publient quatre cas de patients à cycles rapides résistants ou intolérants aux stratégies thérapeutiques classiques et présentant des formes sévères de troubles bipolaires, évoluant depuis 17 ans en moyenne. Les auteurs constatent une amélioration au plan de la fréquence des cycles, de la diminution d'intensité des épisodes, du nombre d'hospitalisation et des médications associées. [55]

En 2004, Suppes explore dans un nouvel article l'indication de la clozapine dans le trouble bipolaire à cycles rapides avec antécédents d'accès maniaques. L'étude inclut 28

patients dont 15 avec un diagnostic de cycles rapides sur une durée de un an. Les résultats montrent une amélioration significative dans les 2 groupes, cependant significativement supérieure pour les patients bipolaires non cycleurs rapides. [134]

Chen (2005) a obtenu une rémission complète pendant plus de 3 ans chez une patient atteinte de trouble bipolaire à cycles rapides de type I évoluant depuis 22 ans, en utilisant un traitement associant clozapine et topiramate. [149]

Le dernier article dans ce domaine a été publié en février 2010. Il rapporte un cas de trouble bipolaire à cycles rapides traité efficacement par une association clozapine (150mg/j)-lamotrigine (100 mg/j). La patiente est restée asymptomatique au cours des 5 ans qui ont suivi l'introduction de ce traitement. [16]

**Tableau n°6 récapitulatif des études « clozapine dans le traitement des cycles rapides »**

<b>Auteurs</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Patients</b>	<b>Durée-dose moyennes</b>	<b>Résultats</b>	<b>caractéristiques</b>
Calabrese et al 1991	Etude de cas	2 patientes TB à cycles rapides résistants	3,5 mois 350mg/j 6,5 mois 350 mg/j	Amélioration des accès maniaques, persistance d'une dépression modérée	YMRS, HAM-D, GAS BPRS, <i>Traitements associés</i>
Suppes et al 1994	Etude de cas	3 patientes TBI à cycles rapides	12 mois, 400mg/ 20 mois, 50mg/j 9 mois, 275 mg/j	Rémission dans 2 cas  Amélioration pour le 3 <sup>ème</sup>	<i>association avec le lithium pour 2 cas</i>
Frye et al 1996	Etude de cas	4 patients TB à cycles rapides	12 mois, 350mg/j 13 mois, 400 mg/j 24 mois, 400 mg/j Durée : SI, 400mg/j	Pas de rémission complète mais amélioration dans les 4 cas	<i>Traitements associés, Etude ouverte non randomisée nombre très faible de cas</i>
Llorca-Lançon-Reine 1997	Etude de cas	Un patient TB à cycles rapides	2 ans 600 mg/j	Efficacité curative de l'accès maniaque absence de rechute	BPRS monothérapie
Suppes et al 2004	Etude prospective ouverte randomisée versus traitement usuel	28 patients TB et SA résistants dont 15 à cycles rapides	12 mois 348 mg/j NCR 225 mg/j CR	Plus de 80 % améliorés Meilleure efficacité en l'absence de cycles rapides	BPRS <i>Traitements associés Doses variables de clozapine Petit échantillon</i>
Chen et al 2005	Etude de cas	Une patiente TB à cycles rapides résistant	3 ans	Rémission complète	<i>Association avec le topiramate</i>
Bastiampillai et al 2010	Etude de cas	Une patiente TB à cycles rapides	4 ans 150 mg/j	Aucun accès Bonne tolérance	CGI-S et CGI-I <i>En association avec la lamotrigine 100</i>

*S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information*

*NCR=Non Cycleurs Rapides CR=Cycleurs Rapides*

## 7. CLOZAPINE DANS LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Bien que l'utilisation de la clozapine soit réservée dans tous les pays où elle commercialisée au traitement de la schizophrénie résistante, de nombreuses études ou séries de cas suggèrent un intérêt prophylactique de la clozapine dans le traitement du trouble bipolaire. Quoique l'examen de la littérature ne montre pas d'études randomisées en double aveugle permettant de valider cette indication, celle-ci, hors AMM, se limite aux formes résistantes.

Deux premières études évaluant l'efficacité à long terme de la clozapine chez des patients schizoaffectifs ou bipolaires résistants au traitement évoquent la possibilité pour la clozapine d'être un thymorégulateur.

Il s'agit en premier lieu de l'étude de Banov et coll. (1994), portant sur 193 patients schizophrènes, schizoaffectifs et bipolaires, hospitalisés au Mac Lean Hospital (USA), évalués à l'aide d'entretiens semi-structurés pendant 18,7 mois en moyenne après l'instauration d'un traitement par clozapine. Les sujets bipolaires et schizoaffectifs ont eu des résultats significativement meilleurs que les sujets schizophrènes, les patients maniaques ayant eux-mêmes des résultats supérieurs aux patients déprimés unipolaires, bipolaires et schizoaffectifs.) Le suivi des patients a montré, outre une efficacité de la clozapine dans le traitement aigu des accès thymiques, une action dans la prévention des rechutes, suggérant l'hypothèse d'une action thymorégulatrice propre à la clozapine. Cette cohorte de patients a fait l'objet de plusieurs publications dans les années qui ont suivi. [14]

Suppes et coll. confortent cette théorie en 1999 grâce à une étude ouverte prospective randomisée. Dans cette étude, les auteurs ont comparé sur une période d'un an, 38 patients schizoaffectifs ou bipolaires résistants, traités soit par clozapine associé au traitement habituel (n=19) soit par un traitement habituel sans clozapine (n=19). Les patients ont été évalués tous les mois par différentes échelles d'évaluation (BPRS, CGI, HAMD, échelle de manie de Bech-Rafaelsen et deux échelles d'effets indésirables). Des différences significatives ont été observées entre les deux groupes, avec un effet positif de la clozapine sur l'ensemble des échelles testées, exceptée à l'échelle HDRS (évaluation de la dépression). [133]

Cette étude a malgré tout plusieurs limites dans la mesure où elle n'a pas été réalisée en double aveugle ni contrôlée par un groupe placebo, le groupe contrôle étant par ailleurs difficile à standardiser.

Deux points méritent cependant d'être soulignés car ils plaident pour un effet thymorégulateur propre de la clozapine. L'effet de la clozapine s'est révélé comparable que les patients aient ou non des symptômes psychotiques. D'autre part, l'introduction d'un traitement adjuvant par clozapine a permis un allègement du traitement habituel, la posologie des thymorégulateurs chez les patients sous clozapine ayant pu être réduite de façon significative.

Suppes avait déjà évoqué antérieurement lors de la publication de plusieurs études de cas, l'existence d'une possible action thymorégulatrice propre à la clozapine. Une série de 7 cas d'états mixtes, publiés en 1992, avait présenté l'intérêt d'un suivi prolongé de 3 à 5 ans puis une série de trois cas de trouble bipolaire à cycles rapides, traités par clozapine, publié en 1994, avait elle aussi montré une amélioration prolongée dans le temps sur 12 à 20 mois. [131]

En 2003, Ciaparelli publie une étude naturaliste portant sur 101 patients dont 37 avec des troubles bipolaires, traités par clozapine pendant 48 mois. Les données ont été rassemblées de 1994 à 2000. Cette étude conclut à l'efficacité et la bonne tolérance de la clozapine dans le traitement aigu et à long terme des patients présentant un trouble bipolaire psychotique. [37]

Fehr et coll. (2005) rapportent 9 cas de patients souffrant de troubles bipolaires de type I, améliorés par de faibles doses de clozapine en cothérapie (156,3mg/j) sur une durée de 12 mois. Les patients ont été évalués de manière prospective. Les résultats montrent une amélioration significative perdurant sur l'année d'observation. [53]

Chang (2006) montre dans une étude rétrospective portant sur 51 patients, hospitalisés entre 1994 et 2004, dont 27 ont été suivi sur 3 ans, une diminution significative du taux de rehospitalisation, en nombre et en durée, après traitement par clozapine en cothérapie sur au moins 6 mois. Cette amélioration concerne les patients avec une symptomatologie maniaque, hypomaniaque et dépressive. [35]

Enfin, plusieurs études de cas, ayant permis un recul de plusieurs années quant au suivi, ont montré une stabilisation de l'humeur sous clozapine (Gupta 2009 : 66 mois de suivi, Puri 1995 : 28 mois de suivi), l'arrêt de la clozapine entraînant dans certains cas une rechute thymique, la reprise de la clozapine une nouvelle amélioration. [65,121]

Toutes ces études rapportent une bonne tolérance, du produit avec un taux d'effets secondaires peu élevé, comparé aux effets secondaires communément observés avec les neuroleptiques conventionnels (syndrome extrapyramidal notamment). Très peu d'études soulignent le caractère contraignant de la surveillance hématologique imposée par ce traitement. Quelques cas de non compliance sont rapportés ; aucun cas d'agranulocytose ayant nécessité l'arrêt du traitement n'a été rapporté dans la littérature publiée sur ce sujet.

Les effets secondaires le plus souvent cités sont le gain de poids, l'hypersalivation et la fatigue. Aucune des publications ne signale un risque d'inversion de l'humeur sous clozapine (déclenchement d'un accès maniaque par exemple ou apparition de symptômes dépressifs) ;

**Tableau n°6 récapitulatif des études « clozapine dans le traitement d'entretien »**

<b>Auteurs</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>Patients</b>	<b>Durée-dose moyennes</b>	<b>Résultats</b>	<b>caractéristiques</b>
Suppes et al 1992	Etude de cas	7 patients TB atteints d'état mixte résistants aux traitements	3à 5 ans	Amélioration et stabilisation thymique aucune réhospitalisation pour 6 patients	
Banov et al 1994	Etude naturaliste	193 dont 52 TB 81 SA, 14 UD, 40 S	18,7 mois	Réponse bonne ou très bonne dans 50% des cas, meilleure pour les SA et TB, surtout en phase maniaque	<i>Groupe hétérogène, pas de groupe contrôle</i>
Zarate et al 1995	Etude prospective	17 patients SA et TB résistants au traitement	16,1 mois	65 % était stabilisé sans réhospitalisation ou accès thymique	monothérapie
Puri et al 1995	Etude de cas	1 patient	25 mg/j en association	Stabilisation de l'humeur, retrait accompagné de rechute	
Suppes et al 1999	Etude ouverte prospective randomisée versus traitement usuel	38 patients SA et TB résistants	12 mois 355mg/j	Propriétés thymorégulatrices Amélioration significative aux différents scores sauf la HDRS	BPRS, HDRS, CGI, BRMS  Traitement ouvert, non en aveugle, traitements associés
Ciaparelli et al 2000	Etude naturaliste ouverte	91 patients dont 31 S, 26 SA, 34 TB	24 mois doses variables	Amélioration significative de tous les scores, meilleure dans les TB  Bonne tolérance	BPRS, CGI
Hummel et al 2002	Etude de cas	3 patients dont 2 SA et 1 TB	6 mois	Amélioration marquée sur tous les scores bonne tolérance	IDS, YMRS, GAF, CGI-BP  <i>Traitements associés</i>

Ciaparelli et al 2003	Etude ouverte prospective naturaliste	101 patients dont 34 S, 30 SA et 37 TB	48 mois	Efficacité significative Amélioration clinique et fonctionnelle significative, plus importante dans les SA et TB	BPRS, CGI
Fehr et al 2005	Etude prospective	9 patients TBI	12 mois 156,3 mg/j en association	Bonne tolérance Stabilisation thymique	Echelles standards
Chang et al 2006	Rétrospective	51 patients TB	Plus de 6 mois et plus de 3 ans Dose : SI	Nombre et durée des réhospitalisations améliorées pour 90% des patients	<i>Association au traitement usuel</i>
Gupta 2009	Etude de cas	Un patient TBI résistant	6,5 ans	Aucun accès, aucune hospitalisation	monothérapie

Tableau n°7 récapitulatif des études « clozapine dans le traitement d’entretien » suite

S=Schizophrène SA= Schizoaffectifs TB=Trouble Bipolaire SI=Sans Information

## 8. FACTEURS PREDICTIFS D’UNE BONNE REPONSE A LA CLOZAPINE

Le seul facteur prédictif d’une bonne réponse à la clozapine décrit dans la littérature serait lié à la polarité maniaque de l’épisode traité. La clozapine serait plus efficace lorsqu’elle est débutée au cours d’un épisode maniaque (Banov 1994). [14]

## 9. PLACE DE LA CLOZAPINE DANS LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.

Les consensus internationaux, y compris les recommandations françaises, et ce malgré l’absence d’AMM dans cette indication, placent la clozapine en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention dans l’algorithme des traitements des troubles bipolaires. L’usage curatif de la clozapine est

en effet réservé aux manies sévères résistantes, après échec d'une ou deux bithérapies thymorégulatrices (les associations recommandées étant lithium + antipsychotique atypique ou valproate + antipsychotique atypique), puis d'une trithérapie avec ajout d'un anticonvulsivant au traitement précédent (divalproate ou carbamazépine) [70].

Dans les épisodes dépressifs bipolaires, la clozapine peut-être prescrite, toujours après échecs des traitements de première ou deuxième intention, en cas de symptômes psychotiques.

Le traitement d'entretien peut faire appel à la clozapine dans la mesure où celle-ci a été efficace en phase aiguë.

En France, les recommandations préconisées par l'HAS place la clozapine dans les traitements de seconde intention ou troisième intention aussi bien pour le traitement des épisodes maniaques que pour le traitement prophylactique. [70]

## 10. POSOLOGIE DE LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

Les posologies de clozapine rapportées dans la littérature pour le traitement des troubles thymiques aigus varient d'un cas à l'autre de 150 mg/j à 500 mg/j. C'est une posologie inférieure à celle habituellement utilisée dans la schizophrénie résistante mais supérieure à celle préconisée dans les troubles psychotiques de la maladie de parkinson (25 à 100 mg par jour). La posologie moyenne utilisée dans le traitement d'entretien est de 350mg par jour.

Actuellement la clozapinémie optimale n'a pas été établie dans le cadre du trouble bipolaire.

## 11. CLOZAPINE EN ASSOCIATION OU EN TRAITEMENT ADJUVANT.

Des associations efficaces ont été décrites dans des études de cas concernant des formes particulièrement résistantes aux thérapeutiques classiques (association avec la sismothérapie, association avec le lithium).

L'étude du Mac Lean Hospital analyse la tolérance de l'association clozapine et valproate chez 55 patients. La population de patients étudiée n'est pas homogène et comprend des patients bipolaires, schizoaffectifs, schizophrènes et autres. L'étude s'effectue sur au moins 4 semaines et les auteurs concluent à une tolérance satisfaisante. [14]

Deux cas de troubles bipolaires à cycles rapides particulièrement sévères, décrits par Suppes en 1994, ont été significativement améliorés par l'association lithium-clozapine alors qu'ils ne l'avaient pas été auparavant par la combinaison lithium-autre thymorégulateur ou neuroleptique [132].

Un autre cas est décrit en 1995 par Puri. L'ajout de faibles doses de clozapine (25mg/j) au traitement par lithium permet d'obtenir une stabilisation de l'humeur significative [121].

Barbini et coll comparent l'efficacité de la clozapine et de la chlorpromazine en association avec le lithium. L'amélioration est significativement plus rapide dans le groupe clozapine [15].

2 autres cas sont décrits par Hummel en 2002 [78], puis 9 cas par Fehr et coll. en 2005. Ce dernier décrit 9 patients améliorés par des doses relativement faibles de clozapine en traitement additionnel. La durée de traitement a été de 12 mois et la dose moyenne de clozapine a été de 156,3+ou- 77 ,6 mg/j. [53]

De la même façon, Chang rapporte une diminution significative du taux de réhospitalisation chez les patients recevant un traitement additionnel par clozapine [35].

## 12. COMPARAISON DE LA REPOSE A LA CLOZAPINE ENTRE SCHIZOPHRENIE ET TROUBLE BIPOLAIRE.

L'étude de Naber et Hippus (1990) montre que 65% des patients schizoaffectifs sont significativement améliorés sous clozapine alors que seuls 45% des patients schizophrènes le sont [111].

Des résultats analogues ont été mentionnés par la suite par différents auteurs (Mc Elroy 1991, Banov 1994, Zarate 1995, Ciaparelli 2000,2003). Banov et coll. rapportent que les patients bipolaires répondent à des posologies plus faibles de clozapine que les patients schizophrènes (340 mg/j contre 420 mg/j en moyenne respectivement) [14].

Dans leur revue de la littérature, Zarate et coll (1995) ont analysé les résultats de 10 études, incluant 315 patients dont 94 souffrent d'un trouble bipolaire. Au terme de leur analyse, 71,2% des patients bipolaires et 69% des patients schizoaffectifs sont significativement améliorés par la clozapine. Ces résultats ont été comparés à ceux des patients schizophrènes, aboutissant à la conclusion que les patients bipolaires ou schizoaffectifs en phase aiguë ont une meilleure réponse à la clozapine que les patients schizophrènes. [147]

Le délai de réponse lors des accès aigus est par ailleurs identique chez les patients affectifs et schizophrènes (2 à 4 mois en moyenne).

### 13. LA CLOZAPINE EST-ELLE UN AGENT THYMOREGULATEUR ?

#### A. Définition du terme de thymorégulateur

Le terme de thymorégulateur ou stabilisateur de l'humeur est apparu dans les années 1960, sans qu'il ne s'applique initialement spécifiquement au lithium. Ce terme est largement accepté dans la pratique clinique bien qu'aucune définition précise n'ait fait l'objet d'un consensus. L'effet thymorégulateur implique à des degrés divers une action curative sur les accès aigus et une action préventive sur les récurrences

Bowden en donne une définition relativement large en 1999: un thymorégulateur est une molécule qui diminue la fréquence et l'intensité des épisodes maniaques, hypomaniaques dépressifs ou mixtes sans augmenter la fréquence ou l'intensité d'aucun autre épisode. [24]

Bauer et Mitchner impose en 2004 une définition plus stricte reposant sur 4 critères :

- efficacité sur la manie

- efficacité sur la dépression
- prévention des symptômes maniaques
- prévention des symptômes dépressifs.

Le produit ne doit pas avoir par ailleurs d'effets délétères sur la périodicité des accès.  
[19]

Ces deux auteurs ont effectué un examen exhaustif de la littérature afin de déterminer si les agents utilisés dans le traitement des troubles bipolaires répondent à cette définition. La clozapine n'a pas fait partie des molécules évaluées. Si l'on applique les définitions les plus restrictives aux différents psychotropes utilisés dans le traitement des troubles bipolaires, peu de produits possèdent l'ensemble de ces propriétés. Le seul à satisfaire les conditions définies est le lithium. Il reste d'ailleurs dans l'ensemble des recommandations internationales le traitement de référence en matière de thymorégulation.

Sont également considérés comme thymorégulateurs certains antiépileptiques, dérivés de l'acide valproïque ainsi que la carbamazépine. D'autres antiépileptiques comme la lamotrigine, bien que ne remplissant pas l'ensemble des critères cités plus haut, sont également considérés comme thymorégulateurs dans certaines recommandations internationales. Plusieurs antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole) ont obtenu une AMM dans le traitement aigu de l'accès maniaque mais seuls l'olanzapine et l'aripiprazole ont une indication dans la prévention des récives maniaques.

En pratique clinique, un thymorégulateur peut-être défini comme un traitement diminuant la vulnérabilité aux accès maniaques et dépressifs sans aggraver un épisode aigu ni favoriser la transformation d'un accès en un accès de polarité opposée.

#### B. La clozapine est-elle un thymorégulateur

Certains travaux suggèrent la possibilité pour la clozapine d'être elle-même thymorégulatrice. Plusieurs études ont prouvé son efficacité dans les épisodes aigus et suggérés une efficacité sur le long terme dans la prévention des récurrences thymiques. La clozapine a en effet une efficacité démontrée dans le traitement des accès maniaques, une efficacité probable dans des accès dépressifs (moins cependant que dans les épisodes maniaques). Plusieurs études de cas ont montré également une action positive sur la suicidalité, dans le traitement des états mixtes et des cycles rapides. Elle n'induit pas, contrairement aux neuroleptiques classiques, de syndrome dépressif secondaire et n'a jamais montré d'induction de symptômes maniaques sur l'ensemble des études publiées.

Si l'ensemble de ces travaux apporte une forte présomption quant à l'activité thymorégulatrice de la clozapine, ils ne permettent cependant pas d'apporter un niveau de preuve suffisant d'autant qu'il n'existe à ce jour aucune étude en double aveugle randomisée concernant l'indication de la clozapine dans le trouble bipolaire.

L'insuffisance des méthodologies utilisées comme la grande hétérogénéité de cette pathologie compliquent l'interprétation des résultats. En outre, la plupart des études ne portent pas sur l'évaluation d'éventuels effets thymorégulateurs mais sur l'évaluation d'effets symptomatiques ou curatifs. La population recrutée est d'autre part particulière puisqu'il s'agit de sujets bipolaires résistants. Le recueil de données est parfois peu fidèle, notamment dans les études rétrospectives et naturalistes. Dans les études ouvertes, les sujets ne sont bien souvent pas randomisés et il n'existe le plus souvent pas de groupe contrôle placebo. Les durées d'observation sont trop courtes ou l'échantillonnage trop faible. La mise en place d'étude de maintenance avec un groupe contrôle placebo pose de toute façon un problème éthique notable. Il paraît en effet difficilement concevable de priver un sujet d'un traitement prophylactique que l'on suppose efficace dans la prévention des récives thymiques.

#### 14. CONCLUSION

L'ensemble des travaux, malgré leur méthodologie bien souvent critiquable, confirme l'efficacité de la clozapine dans le trouble bipolaire. La clozapine a montré son intérêt aussi bien en monothérapie qu'en association, une amélioration pouvant être parfois obtenue avec l'addition de faibles doses de clozapine au traitement habituel. La littérature reste cependant insuffisante et manque singulièrement d'études contrôlées, étudiant en particulier le rapport bénéfice-risque de ce produit.

Dans la pratique clinique, la clozapine semble très peu utilisée malgré les données prometteuses des publications. Le trouble bipolaire reste pourtant une maladie chronique difficile à prendre en charge dont le pronostic ne paraît pas aussi bon qu'on a pu longtemps le croire. De nombreux patients, particulièrement réfractaires aux traitements classiques confrontent le clinicien à des impasses thérapeutiques et pourraient probablement tirer bénéfice d'un traitement par clozapine.

Sa bonne tolérance sur le plan clinique, notamment l'absence d'effets secondaires extrapyramidaux, reste un argument décisionnel important. En revanche, le risque d'agranulocytose, potentiellement létal, l'encadrement strict de sa prescription, au-delà du

champ officiel de l'AMM, les contraintes lourdes du suivi biologique ont probablement limité en partie cette faible utilisation.

Les indications précises et les modalités de prescription de la clozapine dans le trouble bipolaire restent néanmoins à préciser et devront être l'objet d'études à plus grande échelle et aux méthodologies plus rigoureuses.

## CONCLUSION

La synthèse de la clozapine en 1959 a créé une véritable révolution dans le domaine thérapeutique ouvrant la voie à de nouvelles recherches dans le traitement de la schizophrénie. Ses caractéristiques spécifiques, notamment l'absence d'effets secondaires extrapyramidaux, comme son efficacité dans les formes résistantes de la schizophrénie, en ont fait une molécule de référence, chef de file des antipsychotiques atypiques. Les études cliniques se sont multipliées découvrant des propriétés cliniques particulières incitant les cliniciens à utiliser la clozapine dans des indications plus larges. Ainsi l'efficacité de la clozapine dans le trouble bipolaire a-t-elle été suggérée dès les premières études.

Celles qui ont suivi sa réintroduction sur le marché en 1991, ont souvent porté sur une population hétérogène de patients réfractaires aux traitements, incluant des patients schizophrènes, schizoaffectifs et bipolaires avec symptômes psychotiques. L'évolution des troubles sous clozapine a souvent été favorable, voire très favorable incitant certains auteurs à une analyse plus fine des résultats ou à des recherches centrées sur le trouble bipolaire lui-même. De nombreuses études ou séries de cas ont également été publiées.

La clozapine a montré une efficacité thymorégulatrice reconnue aussi bien dans le traitement curatif des accès thymiques (avec une meilleure efficacité dans l'accès maniaque que dans l'accès dépressif) que dans le traitement prophylactique de la maladie bipolaire résistante aux thérapeutiques habituelles. Une diminution des taux de réhospitalisation, une diminution des conduites suicidaires et une amélioration de la qualité de vie sont également notées. Elle peut-être une alternative intéressante dans le traitement des états mixtes et des cycles rapides. De nombreux résultats suggèrent par ailleurs une efficacité supérieure à celle observée dans la schizophrénie.

La méthodologie des études recensées reste néanmoins critiquable et malgré des publications prometteuses, aucune étude contrôlée randomisée n'a encore validé ces résultats à grande échelle.

Ceci explique sans doute en partie le faible usage de la clozapine dans cette indication hors AMM. D'autant que le risque d'effets hématologiques graves participe probablement également à la réticence des praticiens. Ce risque apparaît pourtant maintenant bien contrôlé par le système de surveillance rigoureux instauré dans tous les pays autorisant la prescription de ce produit.

Le trouble bipolaire reste pourtant, malgré les progrès considérables effectués dans la prise en charge des patients souffrant de cette affection, une maladie grave dont le

pronostic est souvent péjoratif. Les avancées thérapeutiques ne doivent pas occulter une évolution fréquemment émaillée de multiples complications. Le risque suicidaire est majeur et les répercussions sociales, familiales et professionnelles sont loin d'être négligeables. La forme à cycles rapides est une forme fréquente particulièrement invalidante qui laisse souvent le thérapeute en grand désarroi. Les résistances aux traitements sont y sont particulièrement fréquentes. Les consensus internationaux recommandent pour la plupart une association de plusieurs thymorégulateurs et excluent la prescription d'antidépresseurs.

La clozapine doit rester à l'esprit du praticien comme un recours d'efficacité démontrée malgré un risque d'agranulocytose connu dont la prévention repose sur un contrôle hématologique stricte.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Akiskal HS, Walker P et al. *Bipolar outcome in depressive illness*. J affect Dis 1983; 5: 115-28.
- 2) Akiskal HS, Chen S, Davis G et al. *Borderline: an adjective in search of a noun*. J Clin Psychiatry 1985; 46: 41-8.
- 3) Alarcon R. *Rapid cycling affective disorders: a clinical review*. Compr Psychiatry 1985; 26: 522-40.
- 4) Altshuler L, Post M, Gabriele S et al. *Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited*. Am J Psychiatry 1995; 152(8): 1130-8.
- 5) Alvir JM., Lieberman JA et al. *Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States*. N Engl J Med 1993; 329: 162-7.
- 6) American Psychiatric Association. *DSM IV (1994): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. APA ed., Washington DC, 1994, p886
- 7) Angst J, Preisig M. *Outcome of clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985*. Schweiz Arch Neurol Psychiatry 1995; 146: 5-16.
- 8) Angst J, Sellaro R. *Historical perspectives and natural history of bipolar disorder*. Biol Psychiatry 2000; 48: 445-57.
- 9) Antonacci DJ, Swartz CM. *Clozapine treatment euphoric mania*. Ann Clin Psychiatry 1995; 7(4): 203-6.
- 10) Azorin JM. *Qu'est-ce que le trouble bipolaire?* Encéphale 2006; 32(2): 489-96.
- 11) Azorin JM, Kaladjian A et al. *Factors associated with rapid-cycling bipolar disorder manic patients: finding from a french national study*. CNS Spectr 2008; 13(9): 780-7.
- 12) Azorin JM. *Troubles bipolaires à cycles rapides*. Encéphale. 1995 ; Suppl6 :43.
- 13) Azorin JM. *Clozapine : quelques aspects actuels*. Information Psychiatrique. 1995 ; 9 : 932-941.
- 14) Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M et al. *Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up*. J Clin Psychiatry 1994; 55(7): 295-300.
- 15) Barbini B et al. *Response to clozapine in acute mania is more rapid than that chlorpromazine*. Int Clin Psychopharmacol. 1997; 12(2): 109-12.

- 16) Bastiampillai TJ, Reid CE, Dhillon R. *The long-term effectiveness of clozapine and lamotrigine in a patient with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder*. J Psychopharmacol. 2010; 8; 1-3.
- 17) Bauer M, Calabrese J, Dunner D et al; Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry 1994; 151(4): 506-15.
- 18) Bauer M, Beaulieu S, Dunner SL, Lafer B, Kupka R. *Rapid cycling bipolar disorder : diagnostic concepts*. Bipolar Disord 2008; 10: 153-62.
- 19) Bauer MS, Mitchner L. *What is a "mood stabilizer": an evidence-based response*. Am J Psychiatry 2004; 161(1): 3-18.
- 20) Bellivier F. *Evolution du trouble bipolaire*. Encéphale 2006 ; 32(2): 506-11.
- 21) Byerly MJ, Devane CL. *Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literature*. J Clin Psychopharmacol 1996; 16(2): 177-187.
- 22) Bourgeois M.L, Verdoux H. *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Masson, Paris, 1995
- 23) Bowden C et al. *The efficacy of lamotrigine in rapid-cycling and non rapid-cycling patients with bipolar disorder*. Biol Psychiatry 1999; 45: 953-958.
- 24) Bowden CL. *Introduction: the use of mood stabilizers in the treatment of psychiatric disorders*. J Clin Psychiatry 1999, 60(Suppl5): 3-4.
- 25) Bowden CL. *Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression*. Psychiatr Serv 2001; 52: 51-5.
- 26) Caire M, Lozinski K. *De la PMD aux troubles bipolaires*. Encéphale 2005; 31(1): 3-7.
- 27) Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ. *Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder*. J Clin Psychopharmacol. 1991; 11(6): 396-7.
- 28) Calabrese JR et al. *Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients*. J Clin Psychopharmacol 1992; 12: 53-56.
- 29) Calabrese JR, Woysville MJ. *A medication algorithm for treatment of bipolar rapid-cycling*. J Clin Psychiatry. 1995; 56(suppl 3): 11-18.
- 30) Calabrese JR, Kimmel SE et al. *Clozapine for treatment-refractory mania*. Am J Psychiatry 1996; 153(6): 759-64.
- 31) Calabrese JR, Bowden CL, Suppes T. *A double-blind, placebo controlled, prophylaxis study of lamotrigine rapid-cycling disorder*. J Clin Psychiatry 2000; 61: 841-850.
- 32) Calabrese JR, Gajwani P. *Lamotrigine and clozapine for bipolar disorder*. Am J Psychiatry. 2000; 157(9): 1523.

- 33) Calabresse JR, Shelton MD, Bowden CL et al. *Bipolar rapid-cycling: focus on depression as its hallmark*. J Clin Psychiatry 2001; 62(Suppl 14): 34-41
- 34) Calabrese JR et al. *20 month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder*. Am J Psychiatry. 2005; 162: 2152-61.
- 35) Chang JS et al. *The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalisation rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders*. J Clin Psychiatry 2006; 67(3): 461-7.
- 36) Chen YR et al. *Stability of diagnosis in bipolar disorder*. J Nerv Ment Dis 1998; 186: 17-23.
- 37) Ciaparelli A et al. *Clozapine for treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study*. J Clin Psychiatry. 2003; 64(4): 451-8.
- 38) Ciaparelli A, Ducci F et al. *Predictors of response in a sample of treatment-resistant psychotic patients on clozapine*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004; 254: 343-6.
- 39) Colonna L, Petit M, Lépine JP. *Dictionnaire des Neuroleptiques*. éd. J.B.Baillière, Paris, 1989 : p 511
- 40) Conley RR. *Optimizing treatment with clozapine*. J Clin Psychiatry. 1988; 59(3): 44-48.
- 41) Coryell W, Endicott J, Keller MB et al. *Rapid-cycling Affective Disorder*. Arch Gen Psychiatry. 1992; 49: 126-131.
- 42) Coryell W et al. *The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60: 914-920.
- 43) Cowdry R, Wher T et al. *Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness*. Arch Gen Psychiatry 1988; 40: 414-20.
- 44) Cruz N, Vieta E, Comes M et al. *Rapid cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe*. J Psychiatry Res. 2008; 42(13): 1068-75.
- 45) Dardennes R, Thuile J, Even C, Friedman S, Guelfi JD. *Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature*. Encéphale 2006; 32(1): 18-25.
- 46) Dassa D. *Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression*. Br J Psychiatry. 1993 Dec; 163: 822-4.
- 47) Debray Q, Granger B, Prax F. *Histoire des thérapeutiques*. In Thérapeutique psychiatrique. Senon JL., Sechter D., Richard D. Paris, Hermann, 1995; p 1246
- 48) Degner D, Bleich S et al. *Clozapine in the treatment of mania*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2000; 12: 283.
- 49) Dev V, Krupp P. *Adverse event profile and safety of clozapine*. Rev Contemp Pharmacoth. 1995; 6: 197-208.

- 50) De Zelicourt M, Dardennes R, Verdoux H et coll. *Le trouble bipolaire I en France : prévalence des épisodes maniaques et coût des hospitalisations pour ce motif*. Encéphale 2003; 29(1): 248-53.
- 51) Dunner DL, Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure*. Arch Gen Psychiatry 1974; 30(2): 229-233.
- 52) Faisal I et al. *Clozapine-benzodiazépines interactions*. J Clin Psychiatry. 1997; 58: 5547-548.
- 53) Fehr BS, Ozcan ME, Suppes T. *Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar disorder*. Eur Arch Psychiatry clin Neurosci 2005; 255: 10-14.
- 54) Franckenburg FR, Zanarini MC. *Uses of clozapine in non schizophrenic patients*. Harv Rev Psychiatry. 1994; 2(3): 142-50.
- 55) Frye MA, Altshuler L, Bitran J. *Clozapine in rapid cycling bipolar disorder*. J Clin Psychopharmacol. 1996; 16(1):87-90.
- 56) Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL et al. *Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics*. J Affect disord. 1998; 48(2-3): 91-104.
- 57) Fountoulakis KN, Vieta E. *Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives*. Int J Neuropsychopharmacol 2008; 11(7): 999-1029.
- 58) Ghaemi N. *Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers?* Am J Psychiatry. 2008; 165: 300-301.
- 59) Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. *Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study*. Am J Psychiatry 1995; 152: 379-84.
- 60) Goldberg JF, Jinger H. *Rapid-Cycling Bipolar Disorder: emerging treatment and enduring controversies*. Am J Psychiatry. 2004;
- 61) Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. New York: Oxford University Press, 2007: p 938
- 62) Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. J of Psychopharmacology 2003; 17(2): 149-73.
- 63) Gorwood P. *Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire*. Encéphale 2004; 30: 182-93.
- 64) Green AL, Tohen M, Banov M et al. *Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania*. Am J Psychiatry. 2000; 157(6): 982-6.
- 65) Gupta M. *Clozapine monotherapy for 66 months in treatment resistant bipolar disorder*. 2009; 29(5): 501-3.

- 66) Gury CH, Dechelette N, Gayral PH. *Leponex®: l'expérience du pharmacien hospitalier*. Encéphale. 1996 ; Sp6 : 28-32.
- 67) Haffen E, Sechter D. *Le traitement dans les troubles bipolaires*. Encéphale, 2006; 32(2): 531-532.
- 68) Harris EC, Barraclough B. *Suicide as an outcome for mental disorders*. A méta-analysis. Br J Psychiatry 1997; 170: 205-28.
- 69) Haustgen T. *Aspects historiques des troubles bipolaires dans la psychiatrie française*. Encéphale 1995; Suppl 6: 13-20.
- 70) Haute Autorité de Santé, service des bonnes pratiques professionnelles. *Guide médecin-Affection longue durée 23 : « Troubles Bipolaires »*. mai 2009, p 75
- 71) Henry C. *Clinique des troubles bipolaires*. Laboratoire Lilly, Les dossiers de l'humeur, Paris, 2005, p 122
- 72) Henry C. *Troubles bipolaires et personnalité borderline chez l'adulte*. Encéphale 2007 ; suppl3 : S110-S113
- 73) Henry C. *Guidelines et conférences de consensus sur le traitement des troubles bipolaires*. Encéphale 2008; Suppl 4: S150-3.
- 74) Hippus H. *A historical perspective of clozapine*. J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl12): 22-3.
- 75) Hirschfeld RM. *The Mood Disorder Questionnaire: a simple patient-rated screening instrument for bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2002; 4(1): 9-11.
- 76) Hirschfeld RM. *Bipolar depression: the real challenge*. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: S83-8.
- 77) 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: 161-74.
- 78) Hummel B et al. *Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series*. Neuropsychobiology. 2002;45(Suppl 1): 37-42.
- 79) Jalfre V, Bayle J, Olie JP. *Troubles bipolaires à cycles rapides : situation actuelle*. Encéphale. 1999; 25(3): 271-6.
- 80) Jeyapaul P, Vieweg R. *A case study evaluating the use of clozapine in depression with psychotic features*. Ann Gen Psychiatry 2006; 5: 20-6.
- 81) Judd LL, Akiskal HS et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(3): 261-9.

- 82) Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY. *Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine*. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(9): 789-96.
- 83) Kimmel SE, Calabrese JR et al. *Clozapine in treatment-refractory mood disorders*. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 91-3.
- 84) Kramlinger KG, Post RM. *Ultrarapid and ultradian cycling in bipolar affective illness*. *Br J Psychiatry* 1996; 168(3): 314-23.
- 85) Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P et al. *Course of de manic depressive cycle and changes caused by treatments*. *Pharmacopsychiatry* 1980; 13: 156-67.
- 86) Kupka RW, Post RM, Suppes T, Frye M et al. *Comparison of rapid cycling and non rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 patients*. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(7): 1273-80.
- 87) Kupka RW, Luckenbaugh MA, Post RM et al. *Rapid-cycling and non rapid-cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies*. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 1483-1494.
- 88) Kusalic M. *Grade II and grade III hypothyroidism in rapid cycling bipolar patients*. *Neuropsychobiology* 1992; 25(4): 177-81.
- 89) Lançon C, Llorca PM. *Clozapine et traitement des troubles bipolaires à cycles rapides*. *Encéphale* 1996; 22(6): 468-9.
- 90) Leboyer M. *Troubles bipolaires: Pratiques, recherches et perspectives*. Paris : John Libbey Eurotext, 2005 : p 271
- 91) Lee S, Tsang A, Kessler RC et al. *Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study*. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 217-25.
- 92) Lemperière T. *Les troubles bipolaires*. Paris : Masson ,1995; p 233
- 93) Lemperière T, Ginet D. *Les médicaments antipsychotiques. Début et étapes de la découverte des neuroleptiques*. In : *Médicaments antipsychotiques : évolution ou révolution ?* Olié JP, Daléry J, Azorin JM. Paris. Acanthe ; 2001 : p 3-22
- 94) Levy-Rueff M, Gourion D. *Traitement du trouble bipolaire*. EMC, Psychiatrie, 37-860-B-55,2009.
- 95) Lewis JL, Winokur G. *The induction of mania : a natural history study with controls*. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 303-6.
- 96) Limosin F. *Epidémiologie des prescriptions médicamenteuses dans les troubles bipolaires*. *Encéphale*. 2006; 32(2): 41-4.

- 97) Llorca PM, Lançon C, Reine G. *Psychose, humeur, idées suicidaires et clozapine*. Encéphale 1997; 23(6): 431-6.
- 98) Llorca PM, Péré JJ. *Leponex®*, 10 ans après-*Une revue clinique*. Encéphale 2004,30 :474-91.
- 99) Mc Elroy SL et al. *Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder and schizophrenia*. J Clin Psychiatry. 1991; 52(10): 411-4.
- 100) Maj M et al. Validity of rapid cycling as a specifier course for bipolar disorder. Am J Psychiatry 1994; 151: 1015-9.
- 101) Maj M, Pirozzi R, Formicola AMR, Tortorella A. *Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1999; 156(9): 1421-4.
- 102) Mehta A, Calabrese JR. *Rapid-cycling bipolar disorder*. Medscape Psychiatry and Mental Health. 2005; 10(2): 1-5
- 103) Meltzer HY. *An overview of the mechanism of action of clozapine*. J Clin Psychiatrie 1994; 55(9): 47-52.
- 104) Meltzer HY, Okaily G. *Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment*. Am J Psychiatry. 1995; 152: 183-190
- 105) Meltzer HY, Alphas L, Green A et al. *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. International Suicide Prevention trial*. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 82-91.
- 106) Miller DD. *Review and management of clozapine side effects*. J Clin Psychiatry 2000; 61(suppl8): 14-19
- 107) Minnai GP., Salis PG. et al. *Effectiveness maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder*. J ECT 2010 ; 11 :(Epub ahead of print)
- 108) Müller P, Heipertz R. *Treatment of manic psychosis with clozapine*. Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb 1977; 45(7): 420-4.
- 109) Muzina DJ et al. *Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study*. J Clin Pract Int. 2008; 62(5): 679-87.
- 110) Muzina DJ et al. *advances in treatment of rapid cycling bipolar disorders*. American Publishing Inc 2005: 147-178.
- 111) Naber D, Hippus H. *Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side-effects*. Br J Psychiatry 1992; 17: 54-9.
- 112) Novartis. *Leponex®(clozapine) en pratique*. Novartis Pharma S.A., 1997.

- 113) Nurnberger J Jr et al. *A family study of rapid-cycling bipolar illness*. J Affect Disord. 1988; 15(1): 87-91.
- 114) O'Dowd A. *NICE issues new guidance to improve the treatment of bipolar disorder*. BMJ. 2006 29 ; 76(6): 325-31.
- 115) Olié JP, Daléry J, Azorin JM. *Médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution?* Paris, Acanthe ; 2001 .
- 116) Ozcan E, Mehmet et al. *Treating rapid-cycling bipolar disorder with novel medications*. Current Psychiatry Reviews 2006; 2(3): 361-369.
- 117) Péré JJ. *Psychopharmacologie Clinique: l'exemple de la clozapine (Leponex®)*. Encéphale. 1995; Sp3: 9-12.
- 118) Pirot S. *La clozapine: une success story « atypique » qui ne se dément pas*. Neuropsychiatrie. 2005; 27: 25-43.
- 119) Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness*. Br J Psychiatry 1986; 149: 191-201.
- 120) Privitera MR, Lamberti JS, Maharaj K. *Clozapine in a bipolar depressed patient*. Am J Psychiatry 1993; 150(6): 986.
- 121) Puri BK et al. *Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder*. Br J Clin Pract. 1995; 49(6): 333-4.
- 122) Ranjan R, Meltzer HY. *Acute a long-term effectiveness of clozapine in treatment-resistant psychotic depression*. Biol Psychiatry. 1996; 40(4): 253-8.
- 123) Rouillon F. *Epidémiologie des troubles bipolaires*. Laboratoire Lilly, Les dossiers de l'humeur, janvier 2005, p 103
- 124) Sachs GS. *Decision three for the treatment of bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2003; 64(suppl 8): 35-40.
- 125) Schiavone P, Dorz S et al. *Comorbidity of DSM-IV personalities disorders in unipolar and bipolar affective disorders: a comparative study*. Psychol Rep 2004; 95(1): 121-8.
- 126) Schneck CD et al. *The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD*. Schneck CD. *Treatment of rapid-cycling bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2006; 67(Suppl11): 22-7.
- 127) Schneck CD. *Treatment of rapid-cycling bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2006; 67: 22-2.
- 128) Sharma V. *Atypical antipsychotics and suicide in mood and anxiety disorders*. Bipolar Disorders 2003; 5(suppl2): 48-52.

- 129) Shivakumar G et al. *Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle?* J Women Health 2008; 17(3): 473-8.
- 130) Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 2002 : p 601
- 131) Suppes T, Mc Elroy SL et al. *Clozapine in the treatment of dysphoric mania*. Biol Psychiatry. 1992; 32(3): 270-80.
- 132) Suppes T et al. *Clozapine treatment of non psychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases*. Bio Psychiatry 1994; 36(5): 338-340.
- 133) Suppes T. et al. *Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania*. Am J Psychiatry. 1999; 156(8): 1164-9.
- 134) Suppes T, Ozcan ME, Carmody T. *Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania*. Bipolar Disorder 2004; 6(4): 329-32.
- 135) Thuile J, Even C, Guelfi JD. *Traitement pharmacologique des dépressions bipolaires*. Encéphale 2005 ; 31(1): 617-23.
- 136) Tohen M, Vieta E. *Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania*. Bipolar Disorders 2009; 11(Suppl2): 45-54.
- 137) Tondo L, Baldessarini RJ. *Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders*. Am J Psychiatry 1998; 155(10): 1434-6.
- 138) Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. *Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments*. Acta Psychiatr Scand. 2003; 108: 4-14.
- 139) Vacheron-Trystam MN et al. *Antipsychotiques et troubles bipolaires*. Encéphale 2004; 30: 417-24.
- 140) Vandell P, Rebière V, Sechter D. *Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur*. EMC-Psychiatrie 2004
- 141) Vangala VR, Brown ES, Suppes T. *Clozapine associated with decreased suicidality in bipolar disorder: a case report*. Bipolar Disorders 1999; 2: 123-124.
- 142) Vieta E, Calabresse JR et al. *Comparison of rapid cycling and non rapid cycling bipolar I manic patient during treatment with olanzapine: analysis of pooled data*. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1420-8.
- 143) Wehr TA, Sack DA et al. *Rapid cycling affective disorders: contributing factors and treatment responses in 51 patients*. Am J Psychiatry 1988; 145: 179-84.

- 144) Wu L, Dunner DL. *Suicide attempts in rapid cycling bipolar disorder patients*. J Affect Disord. 1993 ; 29(1) : 57-61.
- 145) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007*. Bipolar Disord 2006; 8(6): 721-39.
- 146) Young CR et al. *The expanding indications for clozapine*. Experimental and Clinical Psychopharmacology 1997; 5(3): 216-234.
- 147) Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD et al. *Is clozapine a mood stabiliser?* J Clin Psychiatry 1995; 56(3): 108-12.
- 148) Zarate CA, Tohen M, Baldessarini R.J. *Clozapine in severe mood disorders*. J Clin Psychiatry 1995; 56(9): 411-17.
- 149) Chen CK et al. *Combinaison treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder*. Clin Neuropsychopharmacol 2005; 28(3): 136-8.

**NOM : HEAULME**

**PRENOM : NOLWENN**

**Titre de Thèse : *APPORT DE LA CLOZAPINE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE :  
A PROPOS D'UN CAS DE TROUBLE BIPOLAIRE A CYCLES RAPIDES***

---

### ***RESUME***

La forme à cycles rapides est une modalité évolutive du trouble bipolaire particulièrement difficile à prendre en charge et fréquemment responsable de résistance aux traitements. La clozapine, chef de file des antipsychotiques atypiques, représente une alternative thérapeutique prometteuse bien que n'ayant pas d'autorisation officielle de mise sur le marché dans cette indication. De nombreuses études, malgré des faiblesses méthodologiques avérées, ont en effet suggéré une efficacité curatrice et prophylactique de cet agent dans le trouble bipolaire, notamment dans les formes à cycles rapides. Les effets secondaires hématologiques, potentiellement létaux, en limitent cependant l'usage, qui doit être essentiellement réservé aux formes résistantes dans un cadre légal strict de prescription. La mise en place d'études aux stratégies plus rigoureuses pourraient permettre dans l'avenir de confirmer l'action thymorégulatrice de la clozapine et permettre un élargissement de ses indications.

---

### ***MOTS-CLEFS***

TRoubles de l'humeur, trouble bipolaire, cycles rapides, traitement, clozapine.