



HAL
open science

Trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse : une étude menée chez 259 patients suivis au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy

Pauline Barberot

► To cite this version:

Pauline Barberot. Trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse : une étude menée chez 259 patients suivis au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297966

HAL Id: hal-03297966

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297966v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2019**

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 18 octobre 2019

Par **Pauline BARBEROT**
Née le 21 mai 1990 à Vesoul (70)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**Trouble bipolaire, comorbidités addictives et
observance médicamenteuse :
Une étude menée chez 259 patients suivis au Centre
Expert Pour les Troubles Bipolaires de Nancy**

Membres du Jury

Président : Béatrice DEMORE PU-PH Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie,
Université de Lorraine et CHRU de Nancy

Directeurs : Jean-Pierre KAHN PU-PH Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de
Lorraine, Centre Psychothérapique de Nancy et CEIP-A
du CHRU de Nancy

Béatrice DEMORE PU-PH Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie,
Université de Lorraine et CHRU de Nancy

Juges : Valérie GIBAJA Pharmacien PH, CEIP-A du CHRU de Nancy

Virginie NERICH MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Franche-
Comté et CHRU de Besançon

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Vincent LOPPINET
Philippe MAINCENT
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ^H	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Antoine CAROF ☒	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR »

REMERCIEMENTS

A mon président de jury,

Madame Béatrice Demoré,

***Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy,
Université de Lorraine et CHRU de Nancy,***

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Jean-Pierre Kahn,

***Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en Psychiatrie, Faculté de Médecine
de Nancy, Université de Lorraine, Centre Psychothérapique de Nancy et CEIP-A du
CHRU de Nancy,***

Vous m'avez soufflé l'idée de ce travail et avez accepté de le diriger, je vous en remercie vivement. Pour les opportunités que vous m'avez offertes durant mon stage au CEIP-A et la confiance que vous m'avez accordée, veuillez trouver ici le témoignage de mon admiration et de mon profond respect.

A mes juges,

Madame Valérie Gibaja,

Pharmacien Praticien Hospitalier, CEIP-A du CHRU de Nancy,

Pour votre investissement dans ce travail à mes côtés, votre disponibilité, votre réactivité et vos remarques toujours pertinentes. Pour votre accueil chaleureux lors de mon arrivée au CEIP-A et votre encadrement durant mon stage. Soyez assurée de mes plus sincères remerciements et de ma plus profonde gratitude.

Et,

Madame Virginie Nerich,

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Besançon, Université de Franche-Comté et CHU de Besançon,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir tout de suite accepté de juger ce travail. Veuillez croire en ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur Renaud Cohen,

Psychologue au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy,

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans vous. Je vous remercie vivement pour votre aide précieuse et le temps que vous m'avez consacré.

A Madame Orly Wajsbrodt,

Psychologue au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir le Centre Expert et de m'avoir permis d'initier ce travail.

A Madame Mélanie Milazzo,

Psychiatre au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy,

Pour m'avoir fait découvrir les consultations au Centre Expert et pour m'en avoir appris davantage sur les troubles bipolaires, merci à vous.

A Madame Juliana Tournebize,

Pharmacien au CEIP-A du CHRU de Nancy,

Je te remercie pour ta disponibilité, tes précieux conseils rédactionnels et bibliographiques et ta bonne humeur à toute épreuve.

A Madame Françoise Huppé,

Secrétaire au CEIP-A du CHRU de Nancy,

Toujours de bonne humeur et prête à rendre service, merci à vous.

A tous les pharmaciens avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler durant mon internat,

Merci pour vos enseignements et votre confiance.

Mes remerciements s'adressent également :

A mes parents,

Vous m'avez toujours soutenue et avez toujours eu confiance en moi, c'est grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici. Merci pour votre amour, votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre présence à mes côtés. J'espère que vous êtes fiers de moi. Moi, je suis fière de vous.

A mes grands-parents,

Ma mamie Madeleine, tu es un modèle de force et de bonté, merci d'être à nos côtés. Mon papi Georges, merci de m'avoir transmis la fibre scientifique. Ma mamie Henriette, merci pour tous les souvenirs d'enfance. Mon papi Pierre, je regrette que la vie ne nous aie pas permis de passer beaucoup de temps ensemble. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A ma petite sœur, Manon, et Clément,

Pour tous les supers moments passés ensemble aux quatre coins de la France. Pour votre soutien et vos encouragements à chaque étape. Et pour m'avoir demandé un million de fois si j'avais une date pour ma thèse !

A Axel, ma moitié,

Pour ta présence à mes côtés, ton soutien, ton amour, pour m'avoir répété cent fois que j'allais réussir et parce que je ne peux pas passer plus d'une journée sans toi. Merci d'être là pour moi. Cette page nancéienne se tourne, la suivante s'annonce merveilleuse. Hâte de commencer cette nouvelle vie avec toi !

A toute ma famille,

Parce que la famille est ce qu'il y a de plus important, merci à vous tous.

A toute ma belle-famille,

Pour m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille dès les premiers jours. Pour tous les bons moments passés ensemble, et tous ceux à venir.

A Alexandra et Xavier,

Encore une fois, vous êtes ma plus belle rencontre de ces années nancéiennes. Alex, je ne serais probablement pas arrivée au bout sans toi. Merci pour votre amitié, votre présence et vos conseils. Vous me manquerez. On vous attend à la montagne !

A Anne Bourgeois, mon binôme,

Annette, mon pilier durant nos années bisontines. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, sur les bancs de la fac et en dehors. On garde contact !

A Clémence Romary,

Toujours une pensée pour toi malgré la distance.

A Chouchou,

Il saura pourquoi.

Mon papa,

Je te dédie ce travail.

Je sais que tu veilles sur moi aujourd'hui,

Et tous les autres jours aussi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
TABLE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	13
PARTIE I : LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	15
1. Histoire	15
2. Epidémiologie	16
2.1. Prévalence, sex-ratio et différences hommes-femmes.....	16
2.2. Surmortalité	17
2.3. Conséquences socio-professionnelles.....	17
2.4. Coût économique.....	18
2.4.1. Les coûts directs.....	18
2.4.2. Les coûts indirects.....	19
2.4.3. Réduction des coûts grâce au traitement.....	20
3. Physiopathologie	20
3.1. Facteurs génétiques	20
3.2. Anomalies neurologiques.....	21
3.3. Anomalies du rythme circadien	21
3.4. Anomalies immuno-inflammatoires	22
3.5. Rôle des neurotransmetteurs.....	22
4. Clinique.....	23
4.1. Episode maniaque	23
4.2. Episode hypomaniaque	25
4.3. Episode dépressif majeur	26
4.4. Episode mixte	29

4.5.	Labilité émotionnelle	30
5.	Classification	31
5.1.	Trouble bipolaire de type 1	32
5.2.	Trouble bipolaire de type 2	33
5.3.	Trouble cyclothymique	34
5.4.	Trouble bipolaire associé à une autre affection médicale	35
5.5.	Trouble bipolaire dû à un abus de substance.....	35
5.6.	Trouble bipolaire non classé ailleurs	36
6.	Prise en charge thérapeutique	36
6.1.	Le lithium	37
6.2.	Les anti-convulsivants thymoregulateurs	38
6.2.1.	Le valproate, valpromide et divalproate	38
6.2.2.	La carbamazépine	39
6.2.3.	La lamotrigine	40
6.3.	Les neuroleptiques atypiques	40
7.	Les Centres Experts Pour les Troubles Bipolaires	42
PARTIE II : LES TROUBLES DE L'USAGE DE SUBSTANCES		45
1.	Définitions.....	45
1.1.	Abus	45
1.2.	Dépendance	45
1.3.	Addiction.....	45
1.4.	Trouble de l'usage de substances (TUS)	46
2.	Surveillance des usages problématiques : l'addictovigilance	46
3.	Les substances à potentiel addictogène	49
3.1.	L'alcool	49
3.1.1.	Présentation	49
3.1.2.	Epidémiologie	49
3.1.3.	Conséquences sanitaires.....	50
3.1.4.	Mortalité liée à l'alcool.....	50

3.2.	Le cannabis	51
3.2.1.	Présentation	51
3.2.2.	Epidémiologie	51
3.2.3.	Conséquences sanitaires.....	52
3.2.4.	Mortalité liée au cannabis	53
3.3.	Les opiacés : héroïne et opioïdes médicamenteux	53
3.3.1.	Présentation	53
3.3.2.	Epidémiologie	53
3.3.3.	Conséquences sanitaires.....	54
3.3.4.	Mortalité liée aux opiacés	55
3.4.	La cocaïne	56
3.4.1.	Présentation	56
3.4.2.	Epidémiologie	56
3.4.3.	Conséquences sanitaires.....	57
3.4.4.	Mortalité liée à la cocaïne	57
3.5.	Les benzodiazépines et apparentés.....	58
3.5.1.	Présentation	58
3.5.2.	Epidémiologie	59
3.5.3.	Conséquences sanitaires.....	59
3.5.4.	Mortalité liée aux benzodiazépines	60
4.	Les addictions chez les patients bipolaires	61
4.1.	Prévalence des comorbidités addictives chez les patients bipolaires	61
4.2.	Les hypothèses pouvant expliquer la forte prévalence des addictions chez les patients bipolaires	64
4.3.	Conséquences des comorbidités addictives sur le trouble bipolaire.....	65
4.3.1.	Impact du TUS sur le trouble bipolaire	65
4.3.2.	Impact du trouble bipolaire sur le TUS.....	65
4.3.3.	Impact sur l'évolution du trouble bipolaire	66
PARTIE III : L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE.....		69

1.	Définition.....	69
2.	Facteurs influençant l'observance médicamenteuse	70
2.1.	Facteurs liés au patient.....	70
2.1.1.	Les caractéristiques socio-démographiques	70
2.1.2.	Les comorbidités	71
2.1.3.	Personnalité et croyances.....	71
2.1.4.	L'entourage.....	72
2.2.	Facteurs liés au médecin	72
2.3.	Facteurs liés à la relation médecin-patient	73
2.4.	Facteurs liés à la maladie	73
2.5.	Facteurs liés au traitement.....	74
2.6.	Facteurs liés à l'environnement.....	76
3.	Les conséquences de la non-observance	77
3.1.	Généralités	77
3.2.	Perte de chance pour le patient	78
3.3.	Coût économique.....	79
4.	Les différentes méthodes de mesure	80
4.1.	Les méthodes indirectes	81
4.1.1.	Les dosages biologiques	81
4.1.2.	Surveillance des prises médicamenteuses	81
4.2.	Les méthodes directes.....	81
4.2.1.	L'évaluation par le médecin	81
4.2.2.	Les questionnaires patients	82
4.2.3.	Le contrôle des renouvellements d'ordonnances	82
4.2.4.	Le comptage des comprimés.....	82
4.2.5.	Les piluliers électroniques.....	83
5.	L'échelle MARS	83
5.1.	Développement de la MARS.....	83
5.1.1.	DAI : Drug Attitude Inventory	84

5.1.2.	MAQ : Medication Adherence Questionnaire	84
5.1.3.	MARS : Medication Adherence Rating Scale	85
5.2.	Validation de la MARS	86
5.3.	Etudes menées avec l'échelle MARS.....	87
6.	Observance médicamenteuse chez les patients bipolaires	89
7.	Impact des comorbidités addictives sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires	91
PARTIE IV : UNE ETUDE MENEÉ AU CENTRE EXPERT POUR LES TROUBLES BIPOLAIRES DE NANCY.....		93
1.	OBJECTIFS	93
2.	MATERIEL ET METHODE.....	93
2.1.	Extraction des données	93
2.2.	Analyses statistiques	95
3.	RESULTATS	97
3.1.	Sélection des patients.....	97
3.2.	Description de l'effectif sélectionné	98
3.2.1.	Caractéristiques socio-démographiques	98
3.2.2.	Caractéristiques du trouble bipolaire.....	99
3.2.3.	Caractéristiques des addictions	102
3.2.4.	Chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions.....	106
3.2.5.	Caractéristiques de l'humeur	106
3.2.6.	Labilité émotionnelle	107
3.2.7.	Observance médicamenteuse	108
3.3.	Addictions et observance médicamenteuse	109
3.4.	Chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions et observance médicamenteuse.....	111
3.5.	Labilité émotionnelle	111
3.5.1.	Labilité émotionnelle et addictions	111
3.5.2.	Labilité émotionnelle et observance médicamenteuse	112
3.6.	Thymie.....	113

3.6.1.	Thymie et addictions.....	113
3.6.2.	Thymie et observance médicamenteuse.....	114
3.7.	Nombre d'épisodes thymiques.....	115
3.7.1.	Nombre d'épisodes thymiques et addictions.....	115
3.7.2.	Nombre d'épisodes thymiques et observance médicamenteuse.....	116
4.	DISCUSSION.....	119
	CONCLUSION.....	129
	BIBLIOGRAPHIE.....	131
	ANNEXES.....	155
	Annexe 1 : Critères d'un épisode maniaque selon le DSM-5 (2013) (52).....	155
	Annexe 2 : Critères d'un épisode hypomaniaque selon le DSM-5 (2013) (52).....	157
	Annexe 3 : Echelle Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, 1978) (46).....	159
	Annexe 4 : Critères d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-5 (2013) (52).....	162
	Annexe 5 : Echelle Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et Asberg, 1979) (48).....	164
	Annexe 6 : Critères d'un épisode mixte selon le DSM-IV (1996) (53).....	168
	Annexe 7 : Echelle Multidimensional Assessment of THymic States (MATHyS) (Henry, 2007) (51).....	169
	Annexe 8 : Critères de diagnostic du trouble bipolaire de type 1 selon le DSM-5 (2013) (52).....	171
	Annexe 9 : Critères de diagnostic du trouble bipolaire de type 2 selon le DSM-5 (2013) (52).....	172
	Annexe 10 : Critères de diagnostic du trouble cyclothymique selon le DSM-5 (2013) (52).....	173
	Annexe 11 : Critères de dépendance selon le DSM-IV (1996) (53).....	174
	Annexe 12 : Critères d'abus selon le DSM-IV (1996) (53).....	175
	Annexe 13 : Critères d'un trouble de l'usage de substances selon le DSM-5 (2013) (52).....	176
	Annexe 14 : Echelle Medication Adherence Rating Scale (MARS) (Thompson, 1999) (218).....	177

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des épisodes thymiques (45)	23
Figure 2 : Représentation du trouble bipolaire de type 1 (45)	32
Figure 3 : Représentation du trouble bipolaire de type 2 (45)	33
Figure 4 : Représentation du trouble cyclothymique (45).....	34
Figure 5 : Représentation du trouble bipolaire dû à un abus de substance (45).....	36
Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'âge à la V1 (n = 259)	98
Figure 7 : Types de trouble bipolaire en fonction du sexe (n = 259).....	100
Figure 8 : Polarité du premier épisode en fonction du sexe (n = 259).	101
Figure 9 : Polarité du premier épisode selon le type de trouble bipolaire (n = 259).....	101
Figure 10 : Polarité dominante en fonction du type de trouble bipolaire (n = 259).....	102
Figure 11 : Comorbidités addictives en fonction du type de trouble bipolaire (n = 259).....	103
Figure 12 : Nombre de substances consommées par les patients présentant des comorbidités addictives (n = 87)	103
Figure 13 : Nombre de patients consommant chacune des SPA (n = 87).....	104
Figure 14 : Associations de trois SPA retrouvées (n = 10).....	105
Figure 15 : Age de début de consommation de substances (n = 79)	105
Figure 16 : Score à l'échelle MARS (n = 257)	108
Figure 17 : Scores MARS en fonction des comorbidités addictives (n = 248)	109
Figure 18 : Score MARS en fonction du score « émotions » de la MATHyS (n = 121).....	112
Figure 19 : Scores MARS en fonction de la thymie de base (n=146).....	114
Figure 20 : Nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés en fonction des comorbidités addictives (n = 211)	115
Figure 21 : Nombre d'épisodes maniaques passés en fonction des comorbidités addictives (n = 248).....	116
Figure 22 : Score MARS en fonction du nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés (n = 211).....	117
Figure 23 : Score MARS en fonction du nombre d'épisodes maniaques passés (n = 256) .	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diagnostics des patients issus de la requête eBipolar (n = 299)	97
Tableau 2 : Humeur en fonction des scores MADRS et YMRS (n = 147)	107
Tableau 3 : Synthèse de l'influence des facteurs étudiés sur la présence de comorbidités addictives et sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

Δ9-THC : Delta-9-Tetrahydrocannabinol

AAH : Allocation aux Adultes Handicapés

ADH : Hormone Antidiurétique

ALS : Affective Liability Scale

ANOVA : Analyse de Variances

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP2G : Antipsychotiques de Deuxième Génération

ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues

CEBP : Centre Expert pour les Troubles Bipolaires

CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

DAI : Drug Attitude Inventory

DRAMES : Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments et de Substances

DSM : Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EVA : Echelle Visuelle Analogique

LAQ : Lithium Attitudes Questionnaire

LP : Libération Prolongée

LKT : Lithium Knowledge Test

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale

MARS : Medication Adherence Rating Scale

MATHyS : Multidimensional Assessment of Thymic States

MPR : Medication Possession Ratio

NOS : Non otherwise specified

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OPEMA : Observatoire des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

RSA : Revenu de Solidarité Active

SMR : Ratio Standardisé de Mortalité

SPA : Substance à Potentiel Addictogène

TB : Trouble Bipolaire

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

TUS : Trouble de l'Usage de Substance

V1 : Première visite

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

YMRS : Young Mania Rating Scale

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire (TB) est classé parmi les dix pathologies les plus invalidantes par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). En France, sa prévalence est estimée entre 1 à 2,5 % en population générale (2). Les études montrent que la très grande majorité des patients bipolaires présente des pathologies associées, somatiques ou psychiatriques, qui complexifient la prise en charge et peuvent aggraver le pronostic en influant directement sur le cours évolutif de la maladie (3,4). Le trouble bipolaire est la pathologie psychiatrique la plus exposée aux comorbidités addictives (3).

Parallèlement, la mauvaise observance aux traitements est un problème récurrent, en psychiatrie comme dans les autres spécialités médicales, et ses conséquences peuvent être importantes. Les facteurs de mauvaise observance sont multiples et peuvent être liés au patient et à son entourage, à la maladie, au médecin ou au traitement et restent insuffisamment pris en compte par les soignants alors qu'une bonne observance est essentielle pour une évolution favorable de la maladie (5).

La non-observance médicamenteuse est un problème fréquemment rencontré chez les patients atteints de troubles bipolaires (6). Celle-ci peut avoir un retentissement important sur le cours de la maladie avec des conséquences cliniques négatives, un nombre de rechutes plus important et davantage d'hospitalisations (6,7). De nombreux paramètres peuvent influencer l'observance des patients bipolaires. L'abus de substances illicites ou d'alcool est un des principaux facteurs de mauvaise observance retrouvés dans cette population (6).

Afin d'approfondir les données concernant l'observance médicamenteuse chez les patients bipolaires, une étude a été menée au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires (CEBP) de Nancy. Elle a pour objectif d'étudier le lien entre trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse parmi un échantillon de 259 patients, régulièrement suivis en ambulatoire.

Dans un premier temps, un rappel sur le trouble bipolaire, sa classification, sa clinique et sa prise en charge sera effectué. Puis quelques définitions concernant les addictions seront données et les substances psychoactives (SPA) les plus fréquemment consommées ainsi que leurs effets seront décrits. Un focus concernant les conséquences de telles consommations chez les patients atteints de trouble bipolaire sera réalisé. La troisième partie sera consacrée à l'observance médicamenteuse et son importance. Les facteurs pouvant l'influencer seront rappelés puis, les différentes méthodes de mesure possibles

seront détaillées, tout particulièrement la Medication Adherence Rating Scale (MARS), utilisée dans les CEBP.

Enfin, les objectifs, matériel et méthode et résultats de l'étude seront développés et les résultats seront discutés. Pour terminer, des pistes de réflexion concernant la prise en charge thérapeutique spécifique des patients ayant des diagnostics co-occurrents de trouble bipolaire et d'addiction pouvant améliorer leur observance médicamenteuse seront proposées.

PARTIE I : LES TROUBLES BIPOLAIRES

1. HISTOIRE

La mélancolie (bile noire) et la manie (folie, rage, furie) sont des mots grecs. La mélancolie est déjà mentionnée dans le *Corpus Hippocraticum* – un recueil de textes médicaux attribués à Hippocrate (460-377 avant J.C.) Pour les médecins de l'époque romaine, la mélancolie et la manie sont des catégories nosologiques à part entière. Il faut toutefois se méfier des anachronismes car les termes diagnostiques antiques ont des significations parfois différentes de l'usage actuel (3).

C'est à Arrétée de Cappadoce (I^{er} siècle après J.C.), adepte d'Hippocrate, que sont dues les premières descriptions de la succession de la mélancolie et de la manie chez un même patient (8). Arrétée de Cappadoce semble donc être le premier auteur à avoir établi un lien clair entre ces deux pôles de l'humeur (3). Il écrit notamment : « la mélancolie [...] me paraît être un commencement de manie » (8).

A l'aube de la psychiatrie moderne, Jean-Etienne Dominique Esquirol (1772-1840) est le fondateur de la nosologie française (3). Il est le premier à tenter de créer une classification reposant sur des bases scientifiques. Il démontre, grâce à une approche statistique, d'une part le rôle étiologique de l'hérédité et d'autre part le caractère saisonnier des troubles de l'humeur. Le milieu du XIX^{ème} siècle représente également la période durant laquelle la psychiatrie allemande commence à influencer de manière décisive la pensée psychiatrique du reste de l'Europe. Wilhelm Griesinger (1817-1868) reconnaît clairement que la manie et la dépression sont liées. La maladie était selon lui un « cercle » avec des passages réguliers d'une forme à l'autre. Il a également décrit le caractère saisonnier des troubles (début de la mélancolie en automne et en hiver, début de la manie au printemps) ainsi que les cycles rapides. Jean-Pierre Falret (1794-1870) décrit en 1854 la « folie circulaire » caractérisée par la répétition régulière d'un état maniaque, d'un état mélancolique, puis d'un intervalle lucide plus ou moins long. Il suggère lui aussi, le rôle étiologique important de l'hérédité (3).

Emil Kraepelin (1856-1926) et Sigmund Freud (1856-1939) sont les principaux artisans du développement de la psychiatrie au tournant du XIX^{ème} et du XX^{ème} siècle. Alors que Freud est resté très célèbre, Kraepelin a été redécouvert au moment de la publication du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 3^{ème} édition (DSM-III). Il a rassemblé la manie, la dépression et les états mixtes dans la catégorie diagnostique unique

de la folie maniaco-dépressive. Ses classifications ont ensuite beaucoup évolué au fil des éditions successives de son traité de psychiatrie (9,10). Kraepelin a donc choisi le terme « folie maniaco-dépressive » plutôt que celui de « maniaco-mélancolie », consacrant ainsi le terme « dépression » dont l'emploi était déjà fréquent depuis le XVIII^{ème} siècle (11). Les états mixtes étaient primordiaux pour Kraepelin car ils prouvaient que la manie et la dépression n'étaient pas des maladies distinctes mais deux aspects d'une même affection.

Le DSM-III a également officialisé la distinction entre trouble unipolaire et trouble bipolaire suite aux travaux simultanés mais indépendants de plusieurs psychiatres (3) : J. Angst (12), C. Perris (13), G. Winokur et P. Clayton (14). Cette dichotomie s'effectue sur des critères cliniques, évolutifs, familiaux et thérapeutiques. On retrouve ensuite dans le DSM-IV une différenciation entre le trouble bipolaire de type 1 et le trouble bipolaire de type 2 (15) ; la différence reposant sur l'épisode d'excitation pouvant être maniaque ou hypomaniaque (3,16).

2. EPIDEMIOLOGIE

Le trouble bipolaire représente une affection psychiatrique, récurrente, assez fréquente et à risques multiples (17). Il est classé parmi les dix pathologies les plus invalidantes par l'OMS (1) et l'espérance de vie de ces patients est réduite d'environ dix ans par rapport à la population générale (18). Cette pathologie se situe en sixième position en termes d'années de vies perdues et/ou vécues avec un handicap (19).

2.1. PREVALENCE, SEX-RATIO ET DIFFERENCES HOMMES-FEMMES

En France, la prévalence du trouble bipolaire est estimée autour de 1 à 2,5 % dans les études en population générale (2) soit entre 650 000 et 1 650 000 personnes (18), celle-ci étant très certainement largement sous-évaluée (20). A la différence du trouble unipolaire plus fréquent chez les femmes, le sex-ratio du trouble bipolaire est proche de un (3), quelque soient les origines ethnoculturelles ou le niveau socioéconomique des patients. Le trouble bipolaire est en revanche plus fréquent en zone urbaine (en particulier chez les personnes sans logis) que rurale ainsi que chez les patients divorcés, séparés ou célibataires jamais mariés que chez les sujets mariés n'ayant jamais divorcé (21,22).

Cette pathologie apparait chez l'adulte jeune entre 17 et 40 ans et est généralement sous-diagnostiquée (21) ou diagnostiquée trop tardivement (1). L'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire de type 1, de 20 ans pour le trouble bipolaire de type 2 et de 22 ans pour les formes subsyndromiques. La survenue du trouble est souvent plus tardive chez les femmes que chez les hommes. Celles-ci sont plus sujettes à une polarité dépressive prédominante (au moins deux tiers des épisodes sont de nature dépressive) alors que les hommes présentent plutôt une prédominance maniaque. Les femmes ont plus de risques de présenter des dépressions délirantes, des épisodes mixtes, une saisonnalité, des cycles rapides et des antécédents personnels ou familiaux de suicide et de tentatives de suicide. Les comorbidités somatiques sont plus fréquentes chez elles (notamment thyroïdiennes) et la grossesse et le post-partum représentent également deux périodes particulièrement à risque (3).

2.2. SURMORTALITE

Le trouble bipolaire est associé à une surmortalité importante. Celle-ci s'explique notamment par un risque de suicide quinze fois plus élevé que celui de la population générale. En effet, 25 à 60 % des patients bipolaires font au moins une tentative de suicide au cours de leur vie et 4 à 19 % en décèdent (3). Cette surmortalité est diminuée par le traitement médicamenteux (22). De plus, le risque de mortalité naturelle prématurée est quasiment doublé par rapport à celui de la population générale. Les causes principales de décès sont les maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires liées à une augmentation chez les patients bipolaires des syndromes métaboliques, du diabète et de la consommation de tabac (3).

2.3. CONSEQUENCES SOCIO-PROFESSIONNELLES

Le retentissement fonctionnel est majeur, puisque deux tiers des patients souffrant de troubles bipolaires sont concernés par une désinsertion professionnelle et les quatre cinquièmes d'entre eux rapportent une altération significative du fonctionnement familial et social. En effet, les états maniaques sont très destructeurs pour la cohésion familiale (19). Les conséquences du trouble bipolaires sont d'autant plus préoccupantes que cette pathologie pourrait fréquemment se déclarer durant l'adolescence, voire même dès l'enfance (19,23).

Les patients atteints de trouble bipolaire souffrent d'un désavantage au niveau social en raison d'une évolution incertaine du trouble. L'instauration d'une mesure de protection des biens peut être une possibilité pour préserver la situation sociale du patient mais risque également d'entraîner une dégradation du rôle social (22).

2.4. COUT ECONOMIQUE

La morbidité du trouble bipolaire a des répercussions économiques (24). La prise en charge a un coût élevé, en partie dû aux conséquences sociales et au retard diagnostique de du trouble bipolaire (22). Toutefois, malgré le handicap significatif de cette pathologie et l'utilisation de traitements préventifs depuis près de 50 ans, peu de travaux ont tenté d'estimer les coûts de sa prise en charge et de ses conséquences sociales. De la même manière, contrairement à la dépression unipolaire, le bénéfice économique apporté par l'utilisation des traitements thymorégulateurs a très peu été évalué (24).

2.4.1. Les coûts directs

Les coûts directs peuvent être distingués des coûts indirects. Les coûts directs sont les frais dus aux hospitalisations, aux soins ambulatoires ainsi qu'aux traitements psychotropes et leur surveillance biologique. Les soins ambulatoires constituent plus de 25 % des coûts directs tandis que les traitements psychotropes ne représentent que 5 à 8 % des coûts directs de la prise en charge des patients bipolaires. Parmi les traitements, les antipsychotiques représentent 75 % des dépenses et les thymorégulateurs seulement 10 %. En effet, les antipsychotiques sont les traitements psychotropes les plus coûteux en raison, pour certains, d'une absence de génériques disponibles et la prescription de lithium, peu onéreuse, s'accompagne d'une surveillance biologique, qui augmente par conséquent le coût du traitement (3).

L'hospitalisation représente la part la plus coûteuse des soins (60 à 80 % des coûts directs) bien que le coût d'une journée d'hospitalisation soit très variable d'une étude à l'autre. Ce coût est par exemple estimé à mille dollars par jour dans une étude américaine (25) et 288 livres sterling dans une étude anglaise (26) (soit respectivement 780 et 360 euros). Une étude française a estimé en 1999, le coût annuel des hospitalisations des patients maniaques à 2,75 milliards d'euros (3,27). Le coût des hospitalisations est dû en grande partie aux épisodes maniaques et hypomaniaques (en raison d'hospitalisations deux fois plus longues) alors que les récurrences dépressives sont les plus fréquentes (3).

2.4.2. Les coûts indirects

Les troubles de l'humeur génèrent d'autre part, des coûts indirects importants en termes de perte de productivité et de charges personnelles. Le coût indirect inclut le degré de handicap (et son indemnisation éventuelle), l'impact sur l'activité professionnelle, le coût lié à la protection sociale et les éventuelles conséquences judiciaires. Des études ont montré que les patients bipolaires ont des taux de chômage plus de quatre fois supérieurs et des arrêts de travail de plus de deux semaines trois à cinq fois plus élevés que la population générale ou les patients souffrant de dépression unipolaire (3,28). En Allemagne, seulement 30 % des patients bipolaires seraient employés à temps plein à un niveau correspondant à leur qualification (29). En Italie, deux tiers des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 seraient sans emploi (30), et les patients travaillant auraient une progression socioprofessionnelle dégradée et un taux d'absentéisme très important (31,32). Le nombre moyen de jours de travail perdus par travailleur malade a été estimé à deux mois par an pour un patient souffrant de trouble bipolaire et à un mois par an pour un patient atteint de dépression unipolaire (3,33). Il semble que les épisodes dépressifs soient la principale cause d'arrêt de travail ou d'incapacité à travailler (34). Enfin, la mortalité prématurée des patients est considérée comme un coût indirect de la maladie sur le plan social (3,35).

2.4.3. Réduction des coûts grâce au traitement

Une revue de la littérature anglaise dirigée par Fajutrao et al en 2009 a analysé les données épidémiologiques et économiques de différentes études observationnelles portant sur le trouble bipolaire dans différents pays européens (20,35). Au Royaume-Uni, le coût national estimé pour le trouble bipolaire, dont la plus grande part est due aux hospitalisations pour les épisodes aigus, était de 4,59 milliards de livres sterling. Deux études françaises de 2002 et 2003 ont évalué le coût direct médical pour les épisodes maniaques, incluant les coûts liés aux hospitalisations. Celui-ci variait entre 2,75 et 4,59 livres sterling (20).

Les traitements thymorégulateurs ont largement démontré leur efficacité pour diminuer le coût du trouble bipolaire : leur utilisation a un impact très important sur les coûts directs (qu'elle divise par deux) et les coûts indirects (31,36). Malheureusement, ces traitements sont sous-utilisés car seulement un patient sur quatre, au mieux, recevrait un traitement adapté (3).

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du trouble bipolaire n'est pas clairement élucidée (37). C'est une pathologie à déterminisme complexe associant des facteurs de vulnérabilité génétique à des facteurs environnementaux (38).

3.1. FACTEURS GENETIQUES

Tous les travaux scientifiques constatent que certaines familles sont plus sujettes à développer un trouble bipolaire que d'autres, et que cette susceptibilité ne peut pas entièrement être expliquée par l'éducation, la culture ou l'histoire familiale (39).

Les études menées sur l'agrégation familiale, les jumeaux et les enfants adoptés ont montré depuis longtemps une vulnérabilité génétique dans la physiopathologie du trouble bipolaire (40). Ainsi le risque de développer cette pathologie chez une personne donnée est multiplié par cinq à dix lorsqu'un parent au premier degré est atteint. De même, le risque est plus élevé pour des jumeaux monozygotes (40 à 70 % de concordance) que pour des jumeaux dizygotes. Ces résultats suggèrent une transmission génétique, du moins partielle,

du trouble bipolaire. Cependant, entre deux jumeaux monozygotes la concordance n'est pas totale, qu'ils soient élevés ensemble ou non : si l'un est atteint l'autre ne l'est pas toujours, infirmant ainsi la thèse d'un gène unique de transmission simple. L'hypothèse retenue est que plusieurs gènes de vulnérabilité interviennent. On parle ainsi de maladie « à hérabilité complexe ». Cependant, la présence de ces gènes n'entraînera pas systématiquement le développement d'un trouble bipolaire (39).

Malgré la recherche considérable développée ces vingt dernières années, les études n'ont pas permis de déterminer de façon claire les loci de vulnérabilité (40,41).

3.2. ANOMALIES NEUROLOGIQUES

Les données de neuro-imagerie suggèrent d'autres mécanismes étiologiques dans le trouble bipolaire. En effet, deux méta-analyses récentes concluent clairement à l'existence d'anomalies de la substance grise au niveau des régions corticales et limbiques impliquées dans la régulation des émotions (40,42). Plus précisément, une diminution du volume de l'amygdale, de l'hippocampe et du gyrus temporal supérieur sont les anomalies détectées le plus précocement dans le trouble bipolaire (40). Une diminution de N-acétylaspartate, de phosphocréatine et de choline a également été mise en évidence grâce à des études sur la concentration des composés biochimiques dans certaines régions du cerveau. Ces anomalies offrent des pistes pour identifier les mécanismes de la physiopathologie du trouble bipolaire (40).

3.3. ANOMALIES DU RYTHME CIRCADIEN

Des anomalies du rythme circadien ont été mises en évidence chez les patients bipolaires euthymiques ou chez les sujets à risque. Celles-ci permettent de cibler certains marqueurs qui peuvent ainsi être utilisés pour explorer les mécanismes physiopathologiques du trouble bipolaire. Les anomalies qualitatives et quantitatives du sommeil, de la sécrétion de la mélatonine ou du cortisol et les irrégularités du cycle veille-sommeil constituent les marqueurs circadiens témoins de cette vulnérabilité les plus prometteurs (40).

3.4. ANOMALIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES

Ce domaine de recherche, extrêmement dynamique, fournit des pistes très encourageantes pour comprendre la physiopathologie du trouble bipolaire. Des taux élevés de cytokines circulantes au cours des épisodes dépressifs et maniaques ont été retrouvés. Ces anomalies immuno-inflammatoires persisteraient également en dehors des épisodes majeurs. Le stress oxydatif et certaines cytokines neurotoxiques seraient également impliqués et permettraient d'expliquer les déficits cognitifs retrouvés chez les patients atteints de trouble bipolaire (40).

La sécrétion de cortisol aurait également un rôle dans certaines dépressions périodiques. Par ailleurs, des troubles de l'humeur d'allure maniaque ou dépressive ont été rapportés lors de corticothérapies. Ces anomalies non spécifiques ne sont pas systématiquement présentes chez tous les patients bipolaires mais pourraient parfois participer au développement de cette pathologie (39).

3.5. ROLE DES NEUROTRANSMETTEURS

Une modification des concentrations de certains neurotransmetteurs cérébraux pourrait également intervenir dans la physiopathologie du trouble bipolaire. En effet, lors d'un épisode maniaque ou dépressif, des modifications des taux de sérotonine, dopamine et/ou noradrénaline sont mises en évidence.

Lors d'une phase dépressive, on observe :

- Une baisse de la sérotonine entraînant des sentiments dépressifs et anxieux ainsi que des pensées obsédantes, une perte de sommeil et une diminution de l'appétit.
- Une baisse de noradrénaline provoquant une perte d'énergie et de motivation ainsi que des pensées négatives.
- Une baisse de la dopamine entraînant une diminution des sentiments de plaisir et des difficultés de concentration (43).

En revanche, durant un épisode maniaque, on remarque une hausse du taux de noradrénaline provoque une augmentation considérable d'énergie, de plaisir à tout prix et de pensées exaltantes (43).

4. CLINIQUE

La maladie bipolaire est un trouble récurrent de l'humeur alternant quatre types de phases : maniaques, hypomaniaques, dépressives et mixtes, avec des intervalles libres plus ou moins longs (20). Au cours de la maladie, toutes les combinaisons de ces épisodes sont possibles. Ceux-ci fluctuent autour d'un axe appelé euthymie, correspondant à l'humeur normale (44). Les différents épisodes thymiques sont modélisés sur la figure 1.

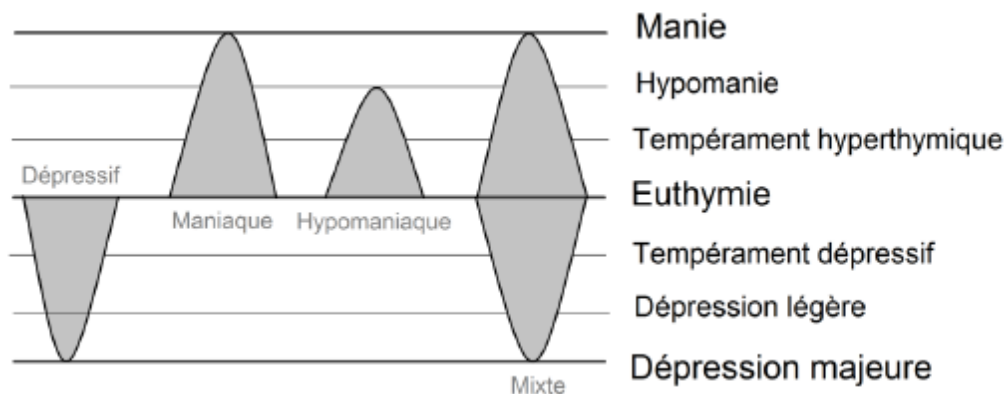


Figure 1 : Représentation des épisodes thymiques (45)

4.1. EPISODE MANIAQUE

Les symptômes de l'épisode maniaque sont généralement décrits comme l'inverse de ceux de l'épisode dépressif et concernent aussi bien l'humeur, que les facultés cognitives et les comportements moteurs et motivationnels (38).

L'humeur est généralement décrite comme euphorique et expansive, donnant une image un peu caricaturale d'un patient maniaque heureux, sujet aux plaisanteries, enthousiaste et faisant preuve d'un optimisme à toute épreuve. Ce qui caractérise le mieux l'humeur d'un patient maniaque serait une hyper réactivité émotionnelle, c'est-à-dire une augmentation de l'amplitude des émotions ou une capacité exagérée mais syntone, en adéquation avec le contexte, à ressentir les émotions. Bien qu'il puisse exister une tonalité de base relativement uniforme, la polarité des affects peut être très changeante. Cette labilité émotionnelle conduit ainsi très souvent à une oscillation entre différentes émotions : euphorie, irritabilité, tristesse, voire angoisse (38).

D'un point de vue cognitif, il existe une accélération des processus idéiques donnant l'impression au patient que ses idées défilent. Le discours se traduit alors par une logorrhée avec fuite des idées. La cohérence du discours peut parfois être altérée par la multitude de coq-à-l'âne. L'accélération des idées donne au sujet une impression de supériorité intellectuelle qui augmente son estime de soi. Globalement, le patient a un besoin de communiquer plus important et peut faire preuve d'une familiarité parfois grossière (38).

Les comportements moteurs et motivationnels sont, la plupart du temps, régis par la même agitation fébrile. Le patient est sans cesse en activité, mais cette hyperactivité est le plus souvent stérile. Suite à cette frénésie comportementale, des débordements instinctuels surviennent fréquemment. Ils peuvent se traduire par des alcoolisations massives, une désinhibition sexuelle ou une transgression des interdits sociaux (38).

Des symptômes somatiques peuvent également survenir, tels que des troubles du sommeil à type d'insomnie. Le patient peut présenter un besoin de sommeil réduit de manière importante, ne dormant seulement que deux à trois heures par nuit sans pour autant ressentir de signes de fatigue. Une réduction du temps de sommeil peut, paradoxalement, favoriser la survenue d'un accès maniaque. Il existe également fréquemment un amaigrissement durant un épisode maniaque (38).

La sévérité de l'accès maniaque peut être variable. Ainsi, des idées délirantes et des hallucinations peuvent s'ajouter aux symptômes précédemment décrits. Généralement, leur contenu est congruent à l'humeur avec, en particulier, une nette tendance à la mégalomanie, souvent accompagnée d'éléments mystiques et d'idées délirantes de référence (impression que la télévision ou les journaux contiennent des messages personnels par exemple) (38).

L'épisode maniaque a un retentissement social, professionnel et clinique important (44).

Les critères nécessaires au diagnostic d'un épisode maniaque selon le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} version (DSM-5) sont disponibles en annexe 1.

4.2. EPISODE HYPOMANIAQUE

A côté de ces formes sévères de manie, il existe une forme atténuée nommée hypomanie. Les symptômes sont semblables à ceux de la manie mais sont, en général, d'une intensité moindre et d'une durée plus courte. Bien que l'état du patient soit clairement différent du comportement habituel, l'intensité de l'épisode n'entraîne pas une incapacité professionnelle ou sociale (38). L'hypomanie peut être difficile à reconnaître, sauf s'il y a une rupture brutale au niveau thymique, car il peut également s'agir d'un trait durable correspondant à la symptomatologie de la personnalité hyperthymique (3).

Hormis cette hyperthymie, d'autres symptômes du registre maniaque peuvent être présents tels qu'une augmentation de l'estime de soi, une logorrhée, une mégalomanie, une fuite idéique, une diminution du besoin de sommeil, une grande distractibilité, une hyper-implication dans toutes sortes d'activités ou même une certaine agitation psychomotrice désordonnée et l'engagement dans divers comportements de plaisirs pouvant, à long terme, être préjudiciables (jeu, sexe, politique, actions caritatives, périodes mystiques...) (3).

La distinction avec l'état maniaque peut parfois s'avérer délicate, mais est le plus souvent facile : il n'y a aucun élément psychotique, ni délire, ni hallucination, ni désorganisation grave du comportement ou de l'organisation cognitive. Il n'y a pas nécessité d'hospitalisation. Le sujet se sent en forme, content de cette énergie augmentée et de cette activité décuplée. Il se lève tôt, ne semble jamais fatigué, a un besoin de sommeil diminué. L'efficacité et la créativité peuvent être augmentées. Les inhibitions, les pesanteurs et les blocages antérieurs sont levés. C'est souvent l'entourage du patient qui va remarquer la différence de comportement et aider le clinicien à établir le diagnostic. Cependant, certaines hypomanies de longue durée peuvent sembler représenter la personnalité même du sujet (3).

Les critères nécessaires au diagnostic d'un épisode hypomaniaque selon le DSM-5 sont disponibles en annexe 2.

La gravité d'un épisode maniaque ou hypomaniaque est évaluée grâce à la Young Mania Rating Scale (YMRS) (46). Cette échelle, mise au point en 1978, est un instrument composé de onze items permettant d'évaluer les onze critères suivants (annexe 3) :

- Elévation de l'humeur.
- Activité motrice et énergie augmentées.
- Intérêt sexuel.
- Sommeil.
- Irritabilité.
- Discours (débit et quantité).
- Langage – troubles de la pensée.
- Contenu.
- Comportement agressif et perturbateur.
- Apparence.
- Lucidité.

Chaque item est coté de 0 à 4 ou de 0 à 8 et la note globale comprise entre 0 et 60 résulte de l'addition des scores obtenus aux onze paramètres. Un score total inférieur ou égal à 11 signifie qu'il n'y a pas d'hypomanie, un score compris entre 12 et 20 traduit un épisode hypomaniaque et enfin, un score supérieur ou égal à 21 signe la présence d'un épisode maniaque.

4.3. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Un épisode dépressif majeur peut survenir dans le cadre d'un trouble unipolaire ou d'un trouble bipolaire de l'humeur. Cependant, le trouble bipolaire est fréquemment non reconnu chez les patients consultant pour un épisode dépressif majeur. En pratique, s'il est plus facile de poser un diagnostic d'un épisode dépressif majeur bipolaire, en cas d'antécédents de manie ou d'hypomanie, cela s'avère plus difficile face à un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs inauguraux, ou lorsque les épisodes hyperthymiques n'ont pas été détectés (47).

L'épisode dépressif majeur se traduit par un affaissement douloureux de l'humeur qui affecte les différentes sphères de la vie psychique, les émotions, la cognition, la motricité mais également les cycles du sommeil et de l'appétit, la capacité à éprouver du plaisir et l'image de soi (15).

Durant un épisode dépressif majeur, l'humeur est triste. Ce sentiment perdure généralement tout au long de la journée et s'accompagne de ruminations douloureuses avec des sentiments d'incapacité, d'inutilité, de culpabilité et d'incurabilité. Le patient est peu sujet à la réassurance et l'entourage échoue dans ces tentatives de stimulations qui ne font qu'aggraver le sentiment d'incapacité du patient. Celui-ci présente un désintérêt pour le monde environnant et souffre d'une incapacité à éprouver du plaisir, appelée anhédonie. Une véritable anesthésie affective peut s'installer et des angoisses plus ou moins envahissantes peuvent s'ajouter à la tristesse (38).

L'altération des fonctions cognitives peut également être très marquée et se traduit par un ralentissement et une pauvreté des idées, entraînant des difficultés de concentration. L'attention devient fluctuante, la compréhension limitée, le raisonnement entravé et la mémoire inopérante. Ceci renforce la mauvaise estime de soi éprouvée par le patient. La communication est coupée et le patient se décrit souvent comme « décalé » dans ses relations interpersonnelles (38).

La composante motrice et motivationnelle constitue le troisième volet fondamental d'un épisode dépressif majeur. On observe un ralentissement avec un appauvrissement des gestes et de la mimique, une démarche lente et fastidieuse, une lassitude et une prostration. Certaines activités basiques comme l'habillement ou la toilette demandent des efforts considérables au patient voire sont impossibles à réaliser. Dans une moindre mesure, les patients se plaignent d'une asthénie, d'une fatigabilité plus importante ou de difficultés à initier les activités (38).

Des perturbations somatiques telles qu'une diminution de l'appétit entraînant fréquemment une perte de poids ou des troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement peuvent s'ajouter à cette symptomatologie. Dans certaines formes de dépression, il peut également exister des plaintes somatiques comme des maux de tête, des troubles anxieux avec manifestations somatiques ou encore des troubles digestifs. Le principal risque est le passage à l'acte suicidaire (38).

L'intensité d'un épisode dépressif peut être codée de légère à sévère. Toutes les formes cliniques peuvent se rencontrer au cours d'un trouble bipolaire. Cependant, certaines formes particulières devront faire systématiquement évoquer un diagnostic de trouble bipolaire. Certains symptômes tels qu'une accentuation matinale des troubles, une morosité persistante peu modifiée par les événements positifs intercurrents ou une diminution marquée des intérêts et des plaisirs sont caractéristiques de la mélancolie. Un trouble bipolaire doit alors être suspecté. Les formes cliniques avec caractéristiques psychotiques (délires, hallucinations) constituent les symptômes de la mélancolie délirante et doivent également faire songer à ce diagnostic (38).

La dépression bipolaire a un début plus précoce que la dépression unipolaire. Le risque suicidaire est augmenté et elle est plus fréquemment associée à des symptômes psychotiques. D'autres signes cliniques sont également plus fréquents : une hypersomnie (à la place de l'insomnie), une hyperphagie à la place de la perte d'appétit, un ralentissement moteur important, un ralentissement des idées, un émoussement affectif, une symptomatologie plus marquée le matin avec difficultés à initier les activités et un risque de virage thymique sous antidépresseur (38).

Les critères nécessaires au diagnostic d'un épisode dépressif majeur selon le DSM-5 sont disponibles en annexe 4.

L'échelle Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) est utilisée pour évaluer le degré de dépression des patients (annexe 5) (48). Cet outil est structuré en dix items :

- Tristesse apparente.
- Tristesse exprimée.
- Tension intérieure.
- Réduction du temps de sommeil.
- Perte d'appétit.
- Difficultés de concentration.
- Lassitude.
- Incapacité à ressentir.
- Pensées pessimistes.
- Idées de suicide.

Chaque item est coté de 0 à 6 et le score total pouvant atteindre 60 est calculé en additionnant les scores obtenus à chacun des items. Les résultats peuvent être interprétés de la manière suivante :

- Score de 0 à 6 : Euthymie.
- Score de 7 à 19 : Dépression légère.
- Score de 20 à 34 : Dépression modérée.
- Score de 35 à 60 : Dépression sévère.

4.4. EPISODE MIXTE

La fréquence des états mixtes varie selon les critères diagnostiques pris en compte. Le diagnostic d'état mixte est souvent utilisé par les cliniciens car il englobe un large éventail de tableaux cliniques, permettant d'expliquer des symptomatologies parfois curieuses ou inhabituelles (3).

Un état mixte doit répondre simultanément aux critères d'un épisode dépressif et d'un accès maniaque. L'état mixte représenterait environ 30 % des états d'agitation. Il se traduit par un état d'agitation avec augmentation de la réactivité émotionnelle mais avec une prédominance des émotions tristes, irritables ou anxieuses (38).

L'état mixte peut être à prédominance dépressive (dépression mixte) ou maniaque (manie mixte). La dépression mixte présente les éléments classiques de tristesse, de perte de goût et d'intérêt, de pessimisme, de troubles du sommeil, d'anorexie et de difficultés de concentration. Parallèlement, les symptômes d'hypomanie peuvent se repérer soit comme éléments hypomanes classiques, soit comme modificateurs des symptômes dépressifs. En pratique clinique, cette deuxième option est la plus fréquente. Elle correspond à l'infiltration de la détresse dépressive par l'excitation maniaque psychique et psychomotrice. On retrouve ainsi, en plus de l'irritabilité, une tension intérieure, une hyperesthésie et une vulnérabilité psychique. Une note persécutive peut parfois être observée. La première perspective, quant à elle, correspond à la présence de symptômes hypomanes classiques et est caractérisée par une accélération et une intensification des processus psychiques. La symptomatologie de la dépression mixte est donc complexe, parfois subtile et hétérogène (3).

La manie mixte, quant à elle, se définit par la présence de symptômes dépressifs durant un accès maniaque. On retrouve la présence d'éléments classiques d'un épisode maniaque tels qu'une logorrhée, une agitation psychomotrice ou une diminution du besoin de sommeil, auxquels s'ajoutent des symptômes dépressifs comme une anhédonie, une baisse d'énergie ou un sentiment de culpabilité (3).

Les états mixtes, dépressifs et maniaques, sont fréquents en pratique clinique et leur diagnostic est souvent difficile à établir. La présence d'épisodes mixtes implique généralement une évolution moins favorable du trouble bipolaire et nécessite la mise en place rapide d'un traitement adéquat (3).

Cependant, le diagnostic d'épisode mixte a été supprimé du DSM-5. Il s'agit d'un choix secondaire aux excès de diagnostics d'épisodes mixtes constatés au cours de ces dernières années. Toutefois, les caractéristiques mixtes ne disparaissent pas totalement du DSM-5. Elles trouvent une nouvelle place comme caractéristiques spécifiques des épisodes dépressifs ou maniaques. La conséquence de cette modification pourrait être une diminution des diagnostics de trouble bipolaire, qui compensera peut-être l'augmentation liée à l'intégration dans les troubles bipolaires des épisodes hypomaniaques et maniaques survenant sous antidépresseurs (5). Les critères anciennement utilisés pour le diagnostic d'un épisode mixte selon le DSM-IV-TR (49) sont disponibles en annexe 6.

4.5. LABILITE EMOTIONNELLE

L'humeur est une disposition affective, créant des sentiments diffus. Elle s'installe généralement dans la durée (heures, jours, ou plus). Les émotions sont des réponses brèves à des stimuli, en vue d'une adaptation à l'environnement. La réactivité ou labilité émotionnelle fait référence au seuil nécessaire pour déclencher les émotions et à l'amplitude de la réponse. Ces réactions émotionnelles entraînent des modifications de la perception, des sentiments, des comportements mais également des modifications physiologiques périphériques et centrales. Ainsi, la réactivité émotionnelle participe à définir les capacités adaptatives d'un individu à son environnement (50).

Chez les patients atteints de trouble bipolaire, du fait de la grande diversité de la présentation clinique des épisodes thymiques, et afin de compléter les définitions actuelles par une approche pouvant être plus en adéquation avec les stratégies thérapeutiques, un nouvel outil basé sur une approche dimensionnelle a été créé afin de mesurer la réactivité émotionnelle chez les patients : l'échelle MATHyS ou Multidimensional Assessment of

THymic States. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique (EVA) basée sur une approche dimensionnelle, qui vise à déterminer différentes sous-populations parmi les patients souffrant de trouble bipolaire. Cet outil est construit comme un auto-questionnaire assisté multidimensionnel de vingt items portant sur l'état thymique du patient au cours de la dernière semaine écoulée. Chacun des items se présente comme une mesure continue et correspond à une EVA de 10 cm de longueur, sur laquelle le sujet doit indiquer d'un trait le niveau auquel il pense se situer entre deux propositions extrêmes préétablies (51). Cette échelle évalue les cinq dimensions suivantes (annexe 7) :

- La réactivité émotionnelle : hyporéactivité / hyperréactivité (items 3, 7, 10 et 18).
- La vitesse de cognition : ralentissement / accélération (items 5, 9, 12 et 14).
- La motricité : ralentissement / agitation (items 2, 11 et 19).
- La motivation : diminution / augmentation (items 4, 15, 16 et 17).
- La perception sensorielle : diminution / augmentation (items 1, 6, 8, 13 et 20).

Chaque item est noté de 0 à 10, le score total varie donc de 0 à 200 et est calculé en additionnant les résultats obtenus aux vingt items.

5. CLASSIFICATION

Le trouble bipolaire est caractérisé par des fluctuations récurrentes de l'humeur. La présentation des épisodes thymiques et leur évolution permet de distinguer plusieurs formes cliniques. Cette pathologie est extrêmement hétérogène mais chaque patient présente sa propre symptomatologie qui, dans la majeure partie des cas, se répétera à l'identique (38).

Dans le DSM-5, les troubles bipolaires sont classés en six catégories :

- Le trouble bipolaire de type 1.
- Le trouble bipolaire de type 2.
- Le trouble cyclothymique.
- Le trouble bipolaire associé à une autre affection médicale.
- Le trouble bipolaire dû à un abus de substance.
- Le trouble bipolaire non classé ailleurs.

La définition des troubles bipolaires de types 1 et 2 repose sur les critères diagnostics explicites définissant les épisodes maniaque, hypomaniaque et dépressif majeur (3).

Avant la publication du DSM-5 en 2013 (traduit en français en 2015) (52), les troubles bipolaires étaient divisés en trois catégories dans le DSM-IV (53) : les troubles bipolaires de type 1, de type 2 et de type *non otherwise specified* (NOS). Les troubles bipolaires de type NOS sont des formes subsyndromiques correspondant aux patients présentant ou ayant présenté des symptômes maniaques et dépressifs sans pour autant appartenir aux troubles bipolaires de type 1 ou 2 (20).

5.1. TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 1

Le trouble bipolaire de type 1 est défini par une alternance de phases dépressives et de phases maniaques ou mixtes d'intensité variable entrecoupées d'intervalles libres (figure 2). Le diagnostic peut même être posé en l'absence d'épisode dépressif (54). C'est la forme typique. Les critères de diagnostic du trouble bipolaire de type 1 selon le DSM-5 se trouvent en annexe 8.

Le trouble bipolaire de type 1 touche autant les hommes que les femmes et l'âge de début moyen est de 18 ans (20). Sa prévalence se situe entre 0,4 et 1,6 % (55). Pour poser un diagnostic, un seul épisode maniaque est nécessaire. Par contre, la vaste majorité des patients traversent un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs au cours de l'évolution de la maladie (56).

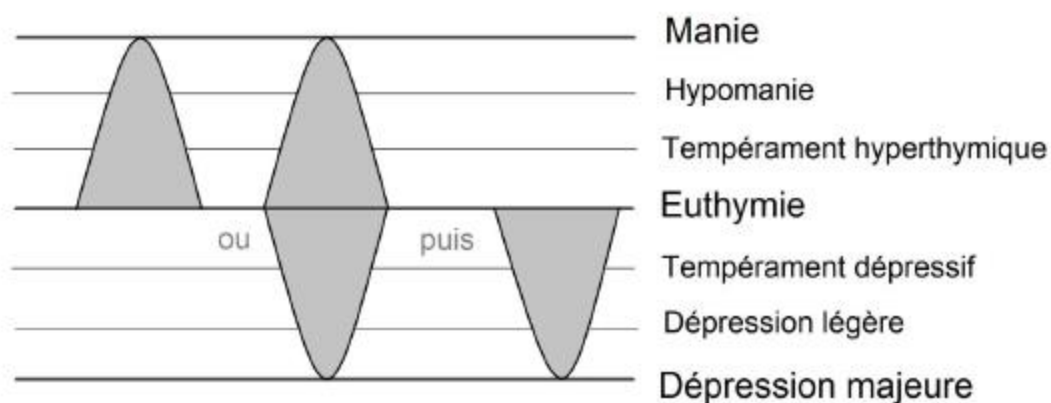


Figure 2 : Représentation du trouble bipolaire de type 1 (45)

5.2. TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 2

Le trouble bipolaire de type 2 se définit par une alternance de phases hypomaniaques et de phases dépressives entrecoupées d'intervalle libre (figure 3). Les critères de diagnostic du trouble bipolaire de type 2 selon le DSM-5 se trouvent en annexe 9.

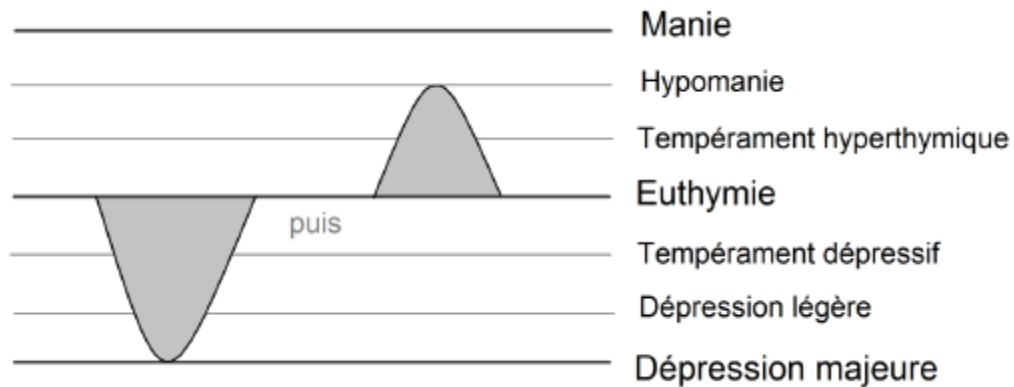


Figure 3 : Représentation du trouble bipolaire de type 2 (45)

Alors que le trouble bipolaire de type 1 affecte autant les hommes que les femmes, le trouble bipolaire de type 2 est plus fréquent chez la femme. L'âge de début peut être très variable mais dans la majorité des cas, le trouble débute entre 15 et 24 ans (3). Pour poser un diagnostic de trouble bipolaire de type 2, un seul épisode hypomaniaque est suffisant, accompagné(s) d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs (56).

La particularité du trouble bipolaire de type 2 est la difficulté à établir son diagnostic. Etant donné que les épisodes dépressifs sont plus fréquents et plus handicapants que les épisodes d'hypomanie, les patients sont généralement en recherche de traitement au cours des épisodes dépressifs, favorisant ainsi les erreurs diagnostiques avec le trouble unipolaire. Le trouble bipolaire de type 2 reste donc sous-diagnostiqué. Cela peut s'expliquer en partie par cette non-reconnaissance du caractère pathologique des hypomanies. Par ailleurs, lors d'une phase dépressive, les épisodes d'exaltation ne sont pas systématiquement recherchés. Les patients bipolaires de type 2 sont en demande de soins essentiellement au cours des phases dépressives et il revient au médecin de rechercher activement les épisodes d'hypomanie (3). Le diagnostic de l'hypomanie pourra être aidé par l'interrogatoire de l'entourage et le recours à un questionnaire qui permettra de reconnaître les changements épisodiques de comportement. Cette étape du diagnostic est importante en

raison de l'enjeu thérapeutique : une prescription isolée d'antidépresseurs peut constituer un facteur d'aggravation du trouble bipolaire (54).

Les troubles bipolaires de type 1 et 2 peuvent être à cycles rapides s'il y a quatre épisodes ou plus en un an (56).

5.3. TROUBLE CYCLOTHYMIQUE

Le trouble cyclothymique est caractérisé par des épisodes avec des symptômes d'hypomanie et d'autres avec des symptômes dépressifs qui ne correspondent, cependant, pas complètement aux critères d'un épisode dépressif majeur ou hypomane (figure 4). Les symptômes sont présents au moins la moitié du temps pendant deux ans (56). Les critères de diagnostic de trouble cyclothymique selon le DSM-5 sont disponibles en annexe 10.

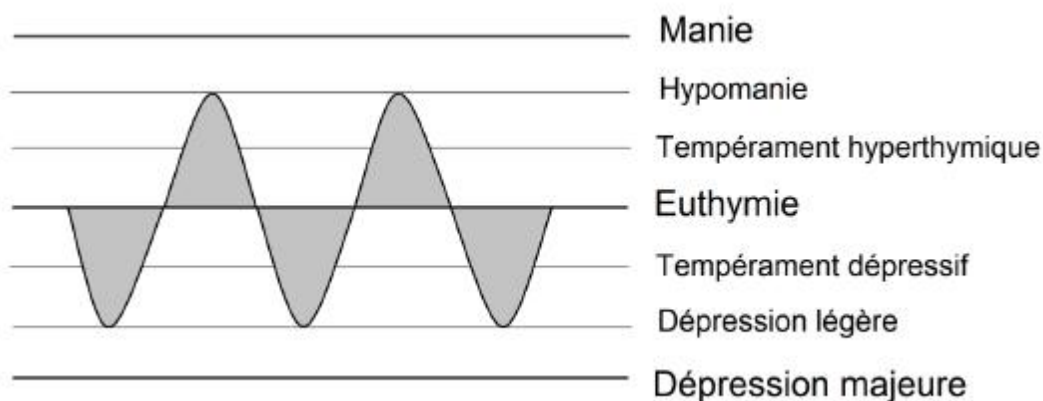


Figure 4 : Représentation du trouble cyclothymique (45)

La cyclothymie peut ainsi être représentée comme une forme atténuée de trouble bipolaire d'un point de vue symptomatique. La prévalence de ce trouble est mal connue, elle est généralement estimée entre 0.4 et 1 % dans la population générale, avec une prédominance féminine (3,54). Le trouble apparaît entre 15 et 25 ans. Cette pathologie est le plus souvent subie par le patient qui ne reconnaît pas le caractère pathologique et n'est donc pas pris en charge. Ce trouble est toutefois reconnu comme invalidant, d'un point de vue socioprofessionnel et familial, en raison de sa chronicité (54). Plusieurs études ont démontré que la présence d'un trouble cyclothymique pourrait être associée à un plus grand risque de développer un trouble bipolaire (3). L'évolution se fait dans un tiers des cas vers un trouble bipolaire de type 2 (54).

5.4. TROUBLE BIPOLAIRE ASSOCIE A UNE AUTRE AFFECTION MEDICALE

Pour poser un diagnostic de trouble bipolaire, il est nécessaire de faire le diagnostic différentiel avec une pathologie somatique pouvant induire des symptômes à type de troubles de l'humeur. Il s'agit notamment des pathologies (57) :

- Neurologiques telles qu'une tumeur cérébrale, une sclérose en plaque, un accident vasculaire cérébral, voire un début de démence.
- Endocriniennes parmi lesquelles les troubles thyroïdiens ou une maladie de Cushing.

Ainsi, lors de l'examen clinique initial, il est recommandé de rechercher des symptômes qui pourraient être liés à une pathologie sous-jacente telle que :

- Une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie.
- Des accidents vasculaires cérébraux.
- Des troubles neurologiques (démence), notamment chez les patients de plus de 40 ans ayant un trouble bipolaire d'apparition retardée (57).

5.5. TROUBLE BIPOLAIRE DU A UN ABUS DE SUBSTANCE

Certains virages de l'humeur peuvent être pharmaco-induits (figure 5) notamment par les antidépresseurs, mais également par d'autres psychotropes tels que la lamotrigine ou les neuroleptiques atypiques. Il est difficile de différencier un virage induit d'un virage spontané. Cependant, les psychotropes ne sont pas la seule classe pharmacologique à pouvoir induire un virage de l'humeur. Les glucocorticoïdes, l'interféron et l'isoniazide sont les molécules les plus fréquemment documentées au regard d'autres médicaments comme la lévodopa, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou l'isotrétinoïne (3).

La consommation de drogues licites (alcool) ou non (cocaïne) est indéniablement un facteur de risque de virage de l'humeur. La polarité du virage est associée au type de drogue consommée par le patient. Les stimulants (cocaïne, ecstasy) provoqueront donc un virage hypomaniaque ou maniaque tandis que l'alcool ou les psychodysléptiques (cannabis, champignons hallucinogènes) pourront avoir des effets variables en fonction des patients, mais également dans le temps (3).

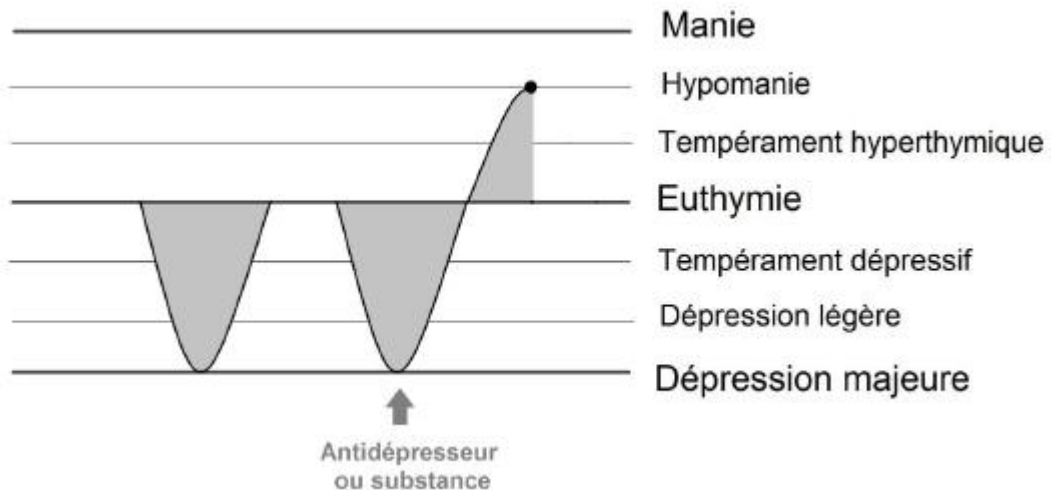


Figure 5 : Représentation du trouble bipolaire dû à un abus de substance (45)

5.6. TROUBLE BIPOLAIRE NON CLASSE AILLEURS

Dans cette dernière catégorie, se trouvent :

- Les symptômes de dépression et d'hypomanie qui ne remplissent pas totalement les critères d'un diagnostic des troubles précédents en raison de la durée ou du nombre de critères rencontrés à chaque épisode.
- Les épisodes d'hypomanie, seuls, sans épisode de dépression majeure associé.
- Les épisodes de manie chez un patient ayant un diagnostic de trouble psychotique.
- Les symptômes d'hypomanie et de dépression de trop courte durée pour correspondre au diagnostic de trouble cyclothymique (56).

6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les médicaments prescrits pour le traitement du trouble bipolaire sont généralement des thymorégulateurs qui permettent ainsi de stabiliser l'humeur. Ils sont utilisés au long cours pour le traitement et la prévention des épisodes des troubles bipolaires. Lors des épisodes dépressifs ou maniaques, un antidépresseur ou un antipsychotique peuvent être ajoutés (58).

6.1. LE LITHIUM

Un traitement thymorégulateur permet de réduire la fréquence, la durée et l'intensité des épisodes thymiques et d'améliorer la qualité des intervalles libres (54).

Le lithium (Theralithe®) est le traitement dont l'efficacité est la mieux établie et celui pour lequel on dispose du plus grand recul (59). La large diffusion de l'utilisation des sels de lithium dans les années 1970-1980 a totalement révolutionné la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires. Cette thérapeutique demeure aujourd'hui le traitement de référence des épisodes maniaques et de la prévention des récurrences du trouble bipolaire. Le lithium est utilisé comme comparateur de référence dans les études d'enregistrement des nouveaux traitements thymorégulateurs (54).

Il est actuellement recommandé d'instaurer un traitement thymorégulateur au long cours, dès le premier épisode maniaque ou hypomaniaque. L'efficacité antimaniaque du lithium a été clairement montrée. L'efficacité curative sur la manie aiguë s'évalue sur une période minimale de cinq semaines. Le taux de réponse sous lithium avoisine les 65 %. Son efficacité thymorégulatrice s'évalue sur une période de un à deux ans ; il s'agit alors d'évaluer si le lithium a permis une diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes thymiques. Le traitement doit être poursuivi sur un délai de 12 à 24 mois. La persistance de fluctuations thymiques, surtout les premiers mois, est fréquente et ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le lithium s'avère nettement plus efficace sur la prévention des rechutes maniaques que des rechutes dépressives. Outre son effet thymorégulateur, son effet anti-suicide est également bien documenté, au même titre que ses effets anti-impulsif et anti-agressif (54).

En pratique clinique, le lithium est instauré après un bilan clinique et biologique complet comprenant un examen clinique avec pesée et prise de pression artérielle ainsi qu'un bilan biologique associant : ionogramme sanguin, urée sanguine, créatinine, bilan thyroïdien, glycémie à jeun, calcémie et β -HCG chez les femmes en âge de procréer. Une clairance de la créatinine et une protéinurie des 24 heures sont également réalisées ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG) et éventuellement un électroencéphalogramme (EEG) en cas de symptômes neurologiques (54).

L'utilisation du lithium implique une surveillance initiale hebdomadaire de la lithiémie jusqu'à une fourchette thérapeutique comprise entre 0,6 et 0,8 mEq/L pour la forme standard et 0,8 à 1,2 mEq/L pour la forme à libération prolongée (LP). Par la suite, il convient de contrôler trimestriellement la lithiémie, le ionogramme sanguin, l'urée et la créatinine. Un bilan annuel complet doit être réalisé avec ECG, bilan thyroïdien, clairance de la créatinine et protéinurie des 24 heures (54).

Environ 75 % des patients sous lithium présentent des effets secondaires, le plus souvent modérés, notamment à l'introduction du traitement et lors de modifications de doses. Ceux-ci sont dose-dépendants et sont principalement d'ordres neurologiques (tremblements, vertiges), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), néphrologiques (syndrome polyuropolydipsique, insuffisance rénale), psychiques (léthargie, obnubilation, sédation), endocrinologiques (troubles thyroïdiens, prise de poids), dermatologiques et cardiaques (troubles du rythme ou de la repolarisation). Les sels de lithium sont également tératogènes ; le traitement nécessite donc la mise en place d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et l'absence de grossesse doit être régulièrement vérifiée (54,59,60).

6.2. LES ANTI-CONVULSIVANTS THYMOREGULATEURS

6.2.1. Le valproate, valpromide et divalproate

L'acide valproïque ou valproate de sodium est utilisé comme anticonvulsivant et thymorégulateur depuis les années 1960 (55). Le valpromide (Dépamide[®]), amide de l'acide valproïque, est transformé en acide valproïque ou valproate (Dépakine[®]). Le divalproate (Dépakote[®]) est composé d'une molécule d'acide valproïque et de valproate de sodium (54).

L'acide valproïque est indiqué dans « le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium » (60). L'effet préventif du valproate est également bien documenté dans la littérature. Certains auteurs préconisent l'utilisation préférentielle du divalproate dans les indications suivantes : états mixtes, cycles rapides et manies dysphoriques (54,55).

Avant l'instauration du traitement, qui doit être progressive, un bilan clinique complet doit être réalisé ainsi qu'un contrôle du bilan hépatique, de la numération formule sanguine et de la coagulation. Les effets indésirables peuvent être hématologiques (thrombopénies), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, prise de poids, hépatites, pancréatites aiguës),

neurologiques (tremblements des extrémités, sédation), endocriniens (syndrome des ovaires polykystiques, alopecie) et tératogènes (54). Le valproate ne doit donc pas être utilisé chez les patientes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (60).

6.2.2. La carbamazépine

La carbamazépine (Tegretol®) est une molécule de structure tricyclique, initialement utilisée pour ses propriétés antiépileptiques et antalgiques. C'est plus tardivement qu'ont été reconnus ses effets anti-maniaque et prophylactique (55).

Cette molécule est, en effet, indiquée dans « la prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires, notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium ». La carbamazépine possède également une indication dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque (60).

Le bilan pré-thérapeutique requiert un examen clinique complet ainsi qu'un hémogramme, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin, des β -HCG chez les femmes en âge de procréer et un ECG. Des tégrétolemies peuvent être effectuées régulièrement afin de s'assurer que les concentrations plasmatiques se situent dans la zone thérapeutique et les tolérances hépatiques et hématologiques doivent être surveillées (54).

Environ 50 % des patients traités par carbamazépine présentent des effets secondaires mais ceux-ci justifient rarement l'arrêt du traitement. Ils peuvent être neurologiques (somnolence, ataxie, troubles de l'accommodation, nystagmus), gastro-intestinaux, hépatiques, cardiovasculaires, dermatologiques (éruptions cutanées, syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell, dermatite exfoliative), hématologiques (leucopénies) ou métabolique (hyponatrémie, sécrétion inappropriée d'Hormone antidiurétique (ADH)). Des réactions idiosyncrasiques peuvent également survenir dans les six premiers mois de traitement à type d'agranulocytose, d'anémie aplasique, d'insuffisance hépatique, de pancréatite voire de syndrome de Steven-Johnson (54).

6.2.3. La lamotrigine

La lamotrigine (Lamictal[®]) est une molécule aux propriétés antiépileptiques. Elle est indiquée chez l'adulte dans « la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type 1 avec une prédominance d'épisodes dépressifs ». Elle n'est en revanche pas indiquée dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs (60).

Le traitement est instauré après un examen clinique complet ainsi qu'un contrôle du bilan hépatique, de la numération formule sanguine et des β -HCG chez les femmes en âge de procréer (54).

Ses effets indésirables sont essentiellement cutanés, avec un mécanisme immuno-allergique, à type de rashes cutanés, le plus souvent modérés, mais nécessitent une grande vigilance en raison de la possibilité de survenue d'un syndrome de Steven-Johnson ou de Lyell. Il existe par ailleurs, des risques de complications neurologiques ou ophtalmologiques. En pratique, il s'agit d'un traitement bien toléré lorsqu'il est introduit très progressivement (54).

6.3. LES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES

Les neuroleptiques sont utilisés de façon constante dans le trouble bipolaire et en particulier dans la manie depuis les années 1950. Les antipsychotiques de deuxième génération (AP2G) notamment ont pris une place croissante au sein de la stratégie thérapeutique en mono- ou bithérapie, que ce soit dans le traitement de l'épisode aigu ou dans la prévention des récurrences bipolaires (3).

Quatre molécules AP2G possèdent une indication dans le traitement du trouble bipolaire. L'aripiprazole (Abilify[®]) possède l'indication dans « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type 1 » et dans « la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ». La rispéridone (Risperdal[®]) possède une indication dans « le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ». L'olanzapine (Zyprexa[®]) peut être utilisée pour traiter les épisodes maniaques modérés à sévères et possède également une indication dans « la prévention des récurrences chez les patients

présentant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ». Enfin, la quétiapine (Xéroquel®) peut être prescrite aussi bien dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères que dans le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire. Elle présente également une indication dans « la prévention des rechutes chez les patients répondeurs à la quétiapine lors d'un précédent épisode maniaque ou dépressif » (60).

Au premier rang des effets indésirables de ces molécules se trouve le syndrome métabolique qui apparaît comme un effet de classe des AP2G et dont les conséquences les plus fréquentes sont la prise de poids, l'obésité, le diabète de type 2, l'acidocétose diabétique et l'hypertriglycémie. Ceci justifie une surveillance régulière trimestrielle du poids, du périmètre abdominal, de la pression artérielle, du bilan lipidique et de la glycémie (et, le cas échéant, la prise en charge médicale de la modification de ces paramètres). La fréquence et la sévérité de ces syndromes métaboliques sont différentes en fonction des antipsychotiques atypiques (l'aripiprazole apparaissant comme l'un des AP2G les mieux tolérés dans ce domaine, alors que l'olanzapine induit en moyenne les prises de poids les plus élevées, la quétiapine et la rispéridone apparaissant comme intermédiaires) (3,54).

Le classique syndrome malin des neuroleptiques est rare (moins de 0,5 % d'incidence) mais reste redouté en raison de la forte mortalité qu'il entraîne. Il se caractérise par un tableau clinique associant hyperthermie sans cause retrouvée, sueurs profuses, pâleur, hypertonie extrapyramidale importante, hébétude, signes de déshydratation, hypotension, tachycardie. En 24 à 48 heures, si le neuroleptique n'est pas stoppé, des troubles de la vigilance apparaissent tandis que la température continue de croître, accompagnée de troubles cardiovasculaires et respiratoires. Il s'agit d'une urgence médicale nécessitant des mesures de réanimation symptomatiques et un traitement spécifique (54).

Les AP2G peuvent également causer des effets extrapyramidaux. Les dystonies ou dyskinesies aiguës sont les plus précoces à apparaître. Ces manifestations comportent des spasmes ou contractures musculaires involontaires, plus ou moins soudains et prolongés. Elles peuvent également être tardives, c'est-à-dire apparaître après ou au cours d'un traitement par AP2G au long cours ou à forte posologie. Les syndromes parkinsoniens, quant à eux, se caractérisent par une akinésie, un tremblement de repos et d'action, une hypertonie musculaire et une perte des mouvements automatiques (54).

Enfin, parmi les effets secondaires des AP2G, se trouvent également une hypotension artérielle, des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, mydriase avec troubles de l'accommodation, constipation), des troubles de l'activité sexuelle et une hyperprolactinémie (54).

Les AP2G sont une option pour le traitement du trouble bipolaire. Ces molécules dans cette indication ne peuvent être considérées comme un groupe homogène. Seule la quéliatine en monothérapie présente un intérêt dans le traitement des épisodes dépressifs bipolaires aigus et dans leur prophylaxie. Les profils de tolérance sont quant à eux, bien connus et doivent entrer dans le calcul bénéfices/risques à court terme (traitement de l'épisode aigu) et à long terme (prévention des récurrences) (3)

7. LES CENTRES EXPERTS POUR LES TROUBLES BIPOLAIRES

En France, face à trois constats alarmants concernant la prise en charge des troubles bipolaires : le retard au diagnostic, la faible coordination entre les divers acteurs de soins et la faible adéquation entre les recommandations et la pratique courante, un réseau national de Centres Experts pour les Troubles Bipolaires a été créé, sous l'égide de la fondation FondaMental. Ce sont des structures de soins spécialisées, mises au service des professionnels de la santé pour une aide au dépistage, au diagnostic, et à la prise en charge des patients atteints de troubles bipolaires (20).

Les Centres Experts Pour les Troubles Bipolaires (61) s'adressent aussi bien aux patients ayant déjà un diagnostic établi de trouble bipolaire qu'aux patients dont le diagnostic est envisagé mais non confirmé. Pour bénéficier d'une consultation, le patient devra être dans un état suffisamment stable, c'est-à-dire euthymique, en dehors d'un épisode dépressif ou maniaque.

Les patients peuvent être adressés à un Centre Expert par leur médecin généraliste ou leur psychiatre. Le bilan alors réalisé par les professionnels de santé du CEBP vise à établir un diagnostic, à évaluer les caractéristiques du trouble bipolaire, à étudier les traitements antérieurs et leur efficacité et à rechercher des comorbidités psychiatriques et somatiques associées. Un bilan neuropsychologique peut être proposé. Celui-ci permet d'établir des recommandations thérapeutiques adaptées à chaque patient. Un « état des lieux » complet de la maladie est ainsi réalisé permettant d'orienter la prise en charge thérapeutique et de suivre le cours de la maladie. Le patient est d'abord reçu pour une consultation spécialisée appelée « screening » qui débouchera sur un premier avis diagnostique ou thérapeutique. A la suite de cette visite, si un bilan s'avère utile et si l'humeur du patient y est propice, il est reçu par l'équipe du CEBP, composée d'un psychiatre, d'un psychologue, d'un neuropsychologue et d'une infirmière, pour effectuer un bilan complet d'une durée d'un jour et demi.

Le bilan se compose de :

- Un bilan infirmier (bilan biologique et prise des constantes).
- Un bilan somatique (facteurs de risque cardiovasculaires...).
- Une évaluation des symptômes d'humeur.
- Le recueil des antécédents (médicaux et psychiatriques).
- Une revue des traitements et des effets secondaires.
- Une caractérisation du trouble bipolaire ainsi que des comorbidités anxieuses, addictives et suicidaires.
- Un bilan neuropsychologique (attention, concentration, mémoire...).
- Une évaluation du fonctionnement social et professionnel, de la réactivité émotionnelle, du sommeil, de la vigilance.
- Des auto-questionnaires.

Suite à ces évaluations, les informations obtenues lors du bilan sont restituées au patient lors d'un second rendez-vous. Des recommandations concernant la prise en charge peuvent lui être proposées (adaptation du traitement pharmacologique, propositions d'interventions psychothérapeutiques, règles de surveillance...). Un compte-rendu détaillé de cette première visite est également remis au patient et est envoyé au médecin traitant.

Un bilan plus restreint est proposé tous les six mois ou tous les ans. Il vise à surveiller l'évolution du trouble bipolaire et évaluer l'efficacité de la prise en charge préconisée. L'évaluation de l'observance médicamenteuse grâce à l'échelle Medication Adherence Rating Scale (MARS) est réalisée tous les six mois tandis que le recueil des informations concernant les comorbidités addictives est effectué tous les ans (62).

PARTIE II : LES TROUBLES DE L'USAGE DE SUBSTANCES

1. DEFINITIONS

1.1. ABUS

L'abus est défini comme « l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » (63). Les critères d'un abus selon le DSM-IV sont disponibles en annexe 11.

1.2. DEPENDANCE

La pharmacodépendance est définie comme « l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs SPA devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique » (63). La définition de la dépendance selon le DSM-IV est disponible en annexe 12.

1.3. ADDICTION

Une addiction est « un processus de dépendance plus ou moins aliénant à des toxiques ou à des comportements. C'est un processus par lequel un comportement humain permet d'accéder au plaisir immédiat tout en réduisant une sensation de malaise interne. Il s'accompagne d'une impossibilité à contrôler ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives » (64).

La définition la plus précise d'addiction revient à l'américain Goodwin qui en propose les deux critères cliniques essentiels : la perte du contrôle et la poursuite du comportement malgré ses conséquences négatives (54).

1.4. TROUBLE DE L'USAGE DE SUBSTANCES (TUS)

Dans le DSM-5, les diagnostics d'« abus » et de « dépendance » ont été abolis pour être remplacés par une seule entité : le « trouble de l'usage de substances » (TUS) (65). Ce terme englobe, l'intoxication aiguë, l'utilisation nocive pour la santé, le syndrome de dépendance, le syndrome de sevrage, le syndrome de sevrage avec délirium, le trouble psychotique et le trouble amnésique (66). Une liste de onze critères permet de poser le diagnostic d'addiction légère (2 à 3 critères), modérée (4 à 5 critères) ou sévère (6 critères ou plus) (annexe 13).

Les addictions représentent, en France comme à l'échelle européenne et dans le reste du monde, un problème de santé publique majeur, dont les impacts sont multiples, sanitaires, médicaux et sociaux (67). Lorsqu'elles ne sont pas soignées, ces addictions peuvent avoir des conséquences délétères voire tragiques (68). Un système de surveillance de ces comportements d'abus et de dépendance a donc été mis en place en France.

2. SURVEILLANCE DES USAGES PROBLEMATIQUES : L'ADDICTOVIGILANCE

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : « l'addictovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac » (69).

Cette surveillance est possible grâce à un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer les cas relevant de cette vigilance. Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure nécessaire et adaptée pour préserver la santé publique et d'informer les autorités sanitaires concernées, les professionnels de santé et le grand public (70).

La création de ce système d'évaluation et de surveillance de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'Organisation des Nations Unies (ONU) et l'OMS appellent les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des SPA. Des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public doivent être mises en place (70).

La France est le seul pays européen disposant d'un réseau spécifiquement dédié à l'addictovigilance (71). Ce système a été créé en 1990 et repose sur le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) (72). Ce réseau est composé de treize CEIP-A qui recueillent et analysent les cas de pharmacodépendance et addictovigilance qui leur sont transmis. Les CEIP-A ont également développé des outils de surveillance et d'évaluation spécifiques et adaptés afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des SPA (70).

Les principales missions du réseau d'addictovigilance sont :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des différentes SPA et leurs risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés.
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs.
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes.
- La diffusion d'alertes (70).

La notification des cas d'abus ou de dépendance est obligatoire pour tous les professionnels de santé selon l'article R5132-114 du Code de la Santé Publique : « Le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R5132-98 en fait la déclaration immédiate au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté » (73).

Or le signalement est insuffisant et le système souffre d'une sous-notification conséquente. Ce phénomène est classiquement observé dans les systèmes de vigilance mais d'autant plus aggravé dans le champ de l'addictovigilance par les difficultés rencontrées pour identifier la frontière entre abus et mésusage ou encore pour repérer un comportement d'abus (74).

De ce fait, pour pallier le manque de notifications spontanées de la part des professionnels de santé, plusieurs programmes pharmaco-épidémiologiques ont été mis en place afin de compléter les informations apportées par la notification spontanée et améliorer l'évaluation du détournement des médicaments psychotropes. Ces programmes permettent d'explorer des populations différentes susceptibles de présenter un trouble de l'usage de substances licites ou une utilisation de substances illicites à potentiel addictif (74). Ces enquêtes sont conduites chaque année auprès des médecins, pharmaciens et/ou toxicologues (75). Ces programmes sont les suivants :

- OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.
- OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible.
- OPEMA : Observatoire des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire.
- DRAMES : Décès Relatifs à l'Abus de Médicaments et de Substances.
- ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées.
- DTA : Décès Toxiques par Antalgiques.
- Soumission chimique (74).

Ces enquêtes, particulièrement complémentaires pour explorer le potentiel d'abus et de dépendance des différentes SPA, permettent ainsi d'observer l'évolution de ce potentiel dans le temps, avec un recul variant pour certains d'une dizaine à une vingtaine d'années. La France dispose ainsi de programmes d'observation et de veille uniques en Europe. Le dispositif d'addictovigilance permet donc une approche à la fois quantitative et qualitative de l'usage et de l'abus de l'ensemble des SPA (74).

3. LES SUBSTANCES A POTENTIEL ADDICTOGENE

Seules les substances à potentiel addictogène les plus fréquentes sont détaillées ci-dessous.

3.1. L'ALCOOL

3.1.1. Présentation

L'alcool est un produit liquide d'origine naturelle qui entre dans la composition des boissons alcoolisées consommées pour leurs propriétés euphorisantes et désinhibantes. L'alcool passe directement du tube digestif aux vaisseaux sanguins. De ce fait, il atteint très rapidement les différents organes. Sa consommation peut causer une dépendance psychique et physique très forte et entraîner un syndrome de manque, appelé *delirium tremens*, en cas de sevrage, avec apparition de délires et d'hallucinations (76).

3.1.2. Epidémiologie

En 2014, parmi les personnes âgées de 18 à 75 ans, presque neuf personnes sur dix (87 %) déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année, alors que 13 % n'en ont pas du tout consommé. Parmi cette population, 38 % déclarent consommer de l'alcool moins d'une fois par semaine, 39 % au moins une fois par semaine (mais pas tous les jours), et 10 % déclarent boire de l'alcool quotidiennement, ce type de consommation se retrouvant presque exclusivement chez les sujets âgés de plus de 50 ans (76).

La consommation d'alcool est plus importante dans la population masculine. En effet, les hommes sont trois fois plus nombreux à consommer des boissons alcoolisées de manière quotidienne (15 % *versus* 5 % parmi les femmes consommatrices) et quasiment deux fois plus nombreux à rapporter une consommation hebdomadaire (63 % contre 36 %). Concernant l'âge, ce sont les hommes de moins de 35 ans qui apparaissent les plus concernés (70 % des 18-25 ans et 67 % des 26-34 ans). Parmi la population féminine, la prévalence est maximale pour les 18-25 ans (44 %) (76).

3.1.3. Conséquences sanitaires

En France, la consommation d'alcool représente un problème de santé publique majeur puisqu'elle est à l'origine de presque 50 000 décès par an, tous âges confondus. Les principales causes de mortalité liées à l'alcool sont le cancer (33 %), les maladies cardiovasculaires (25 %), les accidents ou suicides (17 %) et les maladies digestives (16 %) (15–17). Il en est de même au niveau européen, où la consommation de boissons alcoolisées est responsable de plus de 7 % des maladies et décès prématurés. A l'échelle mondiale, l'alcool est considéré comme le troisième facteur de risque de morbidité, après l'hypertension artérielle et le tabac (77).

Une consommation chronique d'alcool augmente le risque de survenue de nombreuses maladies. Le métabolisme de l'alcool dans l'organisme, après ingestion, produit des substances toxiques pour le foie. Lors d'une consommation d'une faible quantité d'alcool, des mécanismes permettent de neutraliser la majeure partie de ces toxiques. Ces systèmes perdent, en revanche, de leur efficacité en cas de consommation excessive prolongée, ce qui rend possible l'apparition de lésions hépatiques telles que des stéatoses, des hépatites alcooliques ou des cirrhoses. En cas d'infection concomitante par les virus de l'hépatite B ou C, le risque de cirrhose est accru. La consommation d'alcool augmente également le risque de développer un cancer de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du côlon-rectum (chez l'homme) et du sein (chez la femme) (76).

Outre le risque de développement d'hépatopathies ou de cancers, l'alcool est également une substance neurotoxique, qu'il soit consommé de façon aiguë ou chronique. Les alcoolisations mais également les sevrages à répétition peuvent provoquer l'apparition de certaines lésions ou maladies telles que des neuropathies périphériques, des encéphalopathies, des épilepsies ou des troubles cognitifs. A long terme, une dépendance peut également s'installer chez certains consommateurs, accentuant la toxicité neurologique (76).

3.1.4. Mortalité liée à l'alcool

Les décès liés à l'alcool touchent majoritairement les hommes (75 %). Ceux-ci sont davantage atteints par les cancers dus à la consommation de cette substance (larynx et œsophage notamment), sauf pour le cancer du sein responsable de 22 % des décès liés à l'alcool dans la population féminine. Les hommes sont également beaucoup plus impliqués

que les femmes dans les accidents et suicides (dix hommes pour une femme). Au total, 13 % des décès masculins contre 5 % des décès féminins peuvent être attribués à l'alcool. Cette différence s'explique par la proportion plus importante d'hommes consommateurs d'alcool que de femmes (76).

L'alcool est responsable d'environ 2 700 décès par an sur la route et de près de 20 % des accidents du travail. Parallèlement, selon les victimes de violence, environ 30 % des agresseurs avaient consommé des boissons alcoolisées. Enfin, la consommation d'alcool retentit sur le statut social : qualité des études, type d'emploi et niveau salarial (78).

3.2. LE CANNABIS

3.2.1. Présentation

Cannabis sativa est l'espèce la plus répandue de cannabis. Ses effets neuropharmacologiques sont essentiellement dus à la présence d'un composé appelé delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). Celui-ci est classé en France parmi les stupéfiants. Le cannabis se présente sous trois formes différentes : l'herbe (feuilles, tiges et sommités fleuries séchées), la résine (appelée « haschisch ») et l'huile (plus concentrée en principe actif) (79).

3.2.2. Epidémiologie

Le cannabis est de loin la SPA illicite la plus consommée en France (79–81). En 2017, 44,8 % des adultes rapportent l'avoir déjà expérimenté au cours de leur vie. Cette expérimentation, qui souvent s'avère ancienne, concerne davantage les hommes que les femmes (52,7 % *versus* 37,2 %). Les premières expérimentations débutent relativement tôt, généralement entre 15 et 25 ans et la proportion d'expérimentateurs de cette SPA est maximale entre 26 et 34 ans aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La consommation actuelle concerne surtout les personnes jeunes et de sexe masculin (26,9 % des 18-25 ans, 35 % des hommes et 21 % des femmes de cette tranche d'âge). Elle diminue ensuite avec l'âge pour ne plus atteindre que 1,6 % de la population après 55 ans (79,82).

3.2.3. Conséquences sanitaires

Les conséquences d'une consommation de cannabis sur la santé sont multiples : accidents de la route, cancers, pathologies vasculaires, respiratoires et mentales. Les effets peuvent être liés soit directement au $\Delta 9$ -THC soit aux substances toxiques générées lors de sa combustion. Les produits ajoutés à la matière première lors de la fabrication, de manière intentionnelle (coupe) ou non (contaminants), seraient plus rarement impliqués dans le développement de ces pathologies (79).

Les effets à court terme du cannabis se font rapidement ressentir, même après une seule expérimentation et sont dépendants de la quantité consommée, du mode d'administration, de l'expérience passée du consommateur avec le cannabis et d'une éventuelle consommation concomitante d'autre(s) substance(s) (82). Sur le plan psychologique, l'intoxication aiguë peut provoquer des troubles anxieux : attaques de paniques (bad trip) ou syndrome de dépersonnalisation, des troubles de la conscience, de la cognition, de la perception, de l'affect ou du comportement (79,82). La psychose cannabique, assez rare, se traduit par des bouffées délirantes ou des hallucinations visuelles accompagnée d'une agressivité et d'une désorientation temporo-spatiale. Ces symptômes psychiatriques régressent le plus souvent avec l'arrêt de la consommation, mais sont parfois inauguraux de pathologies chroniques (79).

Les effets à long terme sur la santé sont ceux résultant d'une consommation régulière de cannabis pendant des mois, des années voire des décennies. Une telle consommation peut constituer un facteur d'aggravation de toute pathologie psychiatrique sous-jacente (augmentation du risque suicidaire, des troubles de l'humeur et des troubles anxieux) ou provoquer une dépendance ou une altération des fonctions cognitives. Une consommation chronique débutée dès l'adolescence pourrait même provoquer un déclin cognitif irréversible. La consommation de cette SPA serait un des nombreux facteurs pouvant favoriser la survenue d'une schizophrénie. Toutefois, son rôle causal est encore controversé. Le risque semble faible, mais augmenterait avec les quantités consommées et un âge de début de consommation inférieur à 15 ans (79). D'un point de vue somatique, une consommation de cannabis à long terme peut favoriser de nombreuses pathologies cardiovasculaires ou respiratoires : bronchites chroniques, bronchopneumopathies chroniques obstructives, tachycardie, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde et également cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures (82).

3.2.4. Mortalité liée au cannabis

Le risque d'être responsable d'un accident mortel de la route est multiplié par 1,8 lors d'une conduite sous l'influence de cannabis et par 15 en cas de co-ingestion avec de l'alcool. A la fin des années 2000, le nombre de décès dus à un accident de la route imputable au cannabis est estimé entre 175 et 190 par an (83).

D'autre part, d'après les résultats de l'enquête DRAMES, en 2017, le cannabis est impliqué dans 28 % des décès directement liés à l'usage abusif de SPA et 77,5 % des décès indirects (84).

3.3. LES OPIACES : HEROÏNE ET OPIOÏDES MÉDICAMENTEUX

3.3.1. Présentation

Les opiacés sont une famille de divers produits obtenus à partir de l'opium, produit sédatif d'origine naturelle, lui-même issu des cultures de pavot *Papaver somniferum*. L'héroïne, opiacé illicite, se distingue des opioïdes médicamenteux : morphine, codéine, buprénorphine haut dosage (BHD) et méthadone (85).

L'héroïne se présente sous forme de poudre blanche (sel acide) ou marron (sel basique) et peut être utilisée de différentes manières : injectée en intraveineuse, sniffée ou fumée. L'héroïne possède un effet sédatif et ses propriétés pharmacologiques sont semblables à celles de la morphine bien qu'elle agisse plus rapidement, plus intensément et plus brièvement (85).

3.3.2. Epidémiologie

En 2017, seulement 0,7 % des jeunes âgés de 17 ans ont expérimenté l'héroïne (0,6 % chez les filles et 0,7 % chez les garçons). En France, en population générale, le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne est faible : 1,3 % parmi les 18-64 ans et l'usage actuel apparaît très rare (0,2 % des personnes interrogées) (85,86).

Les opioïdes occupent une place importante dans les consommations des usagers actifs de drogues : en 2015, 74 % des personnes accueillis dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD) ont consommé au moins un opioïde au cours du mois. Cependant, les opiacés, et notamment l'héroïne, ne représentent plus la majorité des produits consommés, mais s'intègrent dans des schémas de polyconsommation (83,85). En effet, parmi les 30 % d'usagers des CAARUD qui consomment de l'héroïne au cours d'un mois donné, seul un sujet sur cinq en prend quotidiennement (85).

Depuis la mise sur le marché des traitements de substitution aux opiacés (TSO) en France il y a plus d'une vingtaine d'années, des usages non thérapeutiques sont apparus. Ceux-ci concernent la BHD, la méthadone et également les sulfates de morphine. Ce phénomène a été accentué lors de la pénurie d'héroïne, au début des années 2010. Sa raréfaction a eu pour conséquence une augmentation des détournements de médicaments opioïdes (85).

Concernant la méthadone, son utilisation (thérapeutique ou non) continue d'augmenter au détriment de la buprénorphine. Ce phénomène s'explique, en partie, par le fait que cette molécule est davantage prescrite comme TSO (85). Environ 160 000 personnes en France sont traitées par un TSO (83). Dans les CAARUD, la BHD reste l'opioïde le plus consommé durant le mois précédant l'enquête (32 %) mais la prévalence de consommation récente est en diminution et la méthadone est quasiment autant consommée (31 % des usagers). Son utilisation est quotidienne dans 80,5 % des cas. La consommation de sulfate de morphine, quant à elle, augmente en 2015, et concerne jusqu'à 17% des usagers (85).

En parallèle, une baisse du détournement de Skénan[®] (sulfate de morphine) est observée. Celle-ci est consécutive aux pressions de l'Assurance Maladie sur les médecins prescripteurs, dans un contexte où la BHD tend également à être moins présente sur le marché parallèle. Ces deux produits concernent surtout des populations précaires (85).

3.3.3. Conséquences sanitaires

Les effets d'une consommation d'héroïne apparaissent dans un délai très court et se traduisent par des sensations d'apaisement, d'euphorie et d'extase. L'héroïne provoque ensuite une sensation de somnolence et parfois des nausées, des vertiges ou une bradycardie (85).

Suite à des consommations répétées, une tolérance s'installe progressivement : le plaisir apporté par une même dose diminue et l'absence de consommation entraîne un état de manque de plus en plus intense. Le consommateur va alors augmenter la fréquence ou la dose pour compenser cet état de manque et retrouver les sensations ressenties lors des premières prises (85).

La prise d'une dose trop élevée d'héroïne ou d'un autre opioïde (surdose) provoque une dépression respiratoire souvent mortelle. Le risque est majoré lorsque l'héroïne est associée à une autre SPA telle que l'alcool ou les benzodiazépines (85).

Les injections intraveineuses d'opiacés peuvent être à l'origine d'infections cutanées locales telles que des abcès. Le partage ou l'échange du matériel d'injection ou d'autres objets de préparation exposent également à un risque important de contamination par le virus du sida ou de l'hépatite C (85). En 2015, 1,5 % des découvertes de séropositivité au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont dues à des contaminations par usage intraveineux de drogues (86).

3.3.4. Mortalité liée aux opiacés

En 2015, d'après le registre spécifique des décès par surdose, les TSO sont impliqués dans 41 % des cas et l'héroïne dans 30 % des cas (85). Cependant, ce nombre est en diminution. Celle-ci peut être attribuée à une baisse de la consommation d'héroïne et de son injection intraveineuse ces dernières années, probablement liée à la diffusion des TSO (87).

Les résultats de l'enquête DRAMES de 2017 montrent que l'héroïne seule est impliquée dans environ 18 % des décès directement liés à un usage abusif de SPA. Concernant les TSO, la méthadone et la buprénorphine sont en cause dans respectivement 36 % et 8 % des décès directs (84).

Concernant les antalgiques opioïdes, en France, entre 2000 et 2015, le nombre de décès liés à ces médicaments a augmenté de 146 % et le nombre de décès non intentionnels par surdose impliquant des opioïdes a presque triplé (88). En 2017, l'enquête DTA a recensé 108 décès liés à l'usage d'antalgiques opioïdes (morphine, codéine, oxycodone et tramadol) (89).

3.4. LA COCAÏNE

3.4.1. Présentation

La cocaïne est une substance psychoactive d'origine végétale, obtenue à partir de la feuille de coca, *Erythroxylum coca*. Cette SPA est classée parmi les stimulants et se présente sous forme de poudre blanche. Elle peut être consommée selon différentes voies : nasale (sniff), parfois pulmonaire (inhalation de fumée ou de vapeurs) ou intraveineuse (90).

La cocaïne base, également appelée « crack » ou « free base », est un dérivé du chlorhydrate de cocaïne, se présentant sous forme de petits cailloux, destinés à être fumés ou plus rarement injectés. Les effets de la forme base sont beaucoup plus puissants, leur apparition est plus rapide (une à deux minutes) mais leur durée est beaucoup plus brève (dix à quinze minutes), ce qui entraîne des prises répétées de la part des consommateurs (90).

3.4.2. Epidémiologie

Le chlorhydrate de cocaïne, est la SPA illicite la plus consommée en France après le cannabis mais son utilisation concerne environ dix fois moins d'usagers, que ce soit en termes d'expérimentation ou d'usage dans l'année (86,91).

En 2017, parmi les sujets âgés de 17 ans, la prévalence de l'expérimentation de la cocaïne est de 2,8 % et est majoritairement masculine (3,1 % *versus* 2,4 %). La proportion des sujets âgés de 18 à 64 ans ayant expérimenté cette SPA a été multipliée par quatre en vingt ans. Cette augmentation est due à la diffusion plus importante de la cocaïne qui était, par le passé, un produit réservé aux populations aisées (82,90).

Que ce soit un usage actuel ou une simple expérimentation, la consommation de cocaïne concerne deux à trois fois plus les hommes que les femmes. Cette consommation est un phénomène générationnel. En effet, la proportion de sujets ayant déjà pris de la cocaïne au moins une fois dans leur vie s'avère maximale chez les 26-34 ans (10,1 %) tandis que, parmi les générations antérieures, beaucoup moins de personnes l'ont expérimentée. De la même manière, l'usage au cours de l'année touche tout d'abord les 18-25 ans (3,4 %), puis les 26-34 ans (3,1 %), pour diminuer par la suite et devenir quasiment nul dès l'âge de 55 ans (90).

3.4.3. Conséquences sanitaires

La consommation de cocaïne, ponctuelle ou chronique, peut avoir des conséquences physiques et psychiques sur la santé des expérimentateurs et ce, quels que soient la voie d'administration, la dose ou la fréquence des utilisations (90).

D'un point de vue physique, les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre cardiovasculaires : augmentation de la pression artérielle et vasoconstriction entraînant des douleurs thoraciques, des palpitations, des thromboses ou des infarctus du myocarde ; mais également d'ordre neurologiques : céphalées, convulsions, accidents vasculaires cérébraux... Des complications pulmonaires à type de douleurs thoraciques, hémoptysie, dyspnée ou pneumothorax peuvent également survenir mais principalement chez les consommateurs de crack et sont liés au mode d'administration par inhalation de vapeurs (90,91).

La cocaïne prise par voie nasale entraîne systématiquement des lésions de la cloison nasale, parfois très rapidement en cas de consommation intensive. Des épistaxis, des ulcérations voire des nécroses peuvent également apparaître. Enfin, les comportements à risques, dus à l'injection intraveineuse ou à l'échange de matériel, peuvent entraîner des complications infectieuses, bactériennes sous forme d'abcès cutanés, de bactériémies ou encore d'endocardites, ou virales (hépatites B, C et VIH) (90,91).

D'autre part, une prise de cocaïne peut entraîner, dans les heures qui suivent, des symptômes délirants se traduisant par des épisodes psychotiques accompagnés d'hallucinations auditives, visuelles et sensorielles. Cet état paranoïaque peut provoquer un syndrome de recherche compulsive du produit, notamment chez les consommateurs de crack. Bien qu'elle n'entraîne pas de dépendance physique, la cocaïne peut parfois générer une importante dépendance psychique (90).

3.4.4. Mortalité liée à la cocaïne

En 2016, la cocaïne était impliquée, du moins en partie, dans 18 % des décès par surdose (90). En 2017, le nombre de décès directement liés à une consommation abusive de cocaïne est en hausse (environ 20 % des décès directement liés à l'utilisation de SPA) et devient supérieur pour la première fois au nombre de décès dus à héroïne (84).

3.5. LES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

3.5.1. Présentation

Les benzodiazépines et apparentés sont des molécules agissant sur le système nerveux central, au niveau des récepteurs GABAergiques neuronaux. Elles sont dotées de propriétés hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, amnésiantes et anticonvulsivantes qui sont plus ou moins prédominantes d'une molécule à l'autre (92,93). Le zolpidem et la zopiclone sont deux molécules différentes des benzodiazépines, mais agissant sur les mêmes récepteurs et possédant des propriétés hypnotiques. Ces deux molécules sont ainsi considérés comme « apparentées aux benzodiazépines ».

Actuellement, une vingtaine de benzodiazépines et apparentés sont commercialisés en France (93). Même si ces molécules partagent les mêmes propriétés pharmacologiques, elles ne possèdent pas toutes les mêmes indications et appartiennent donc à différentes classes thérapeutiques :

- Le clonazépam et le midazolam sont classés parmi les antiépileptiques.
- Onze benzodiazépines sont répertoriées comme anxiolytiques. Elles possèdent donc toutes les indications « traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes » et « prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ».
- Sept benzodiazépines sont catégorisées comme hypnotiques et sédatifs. La plupart ont des indications limitées aux « troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire ». Quelques-unes possèdent toutefois des indications liées à la sédation rapide ou à l'anesthésie (92).

Afin de réduire les risques liés à ces molécules, leur prescription et leur délivrance sont particulièrement réglementées. Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à douze et quatre semaines pour les anxiolytiques et les hypnotiques respectivement. Toutefois, certaines benzodiazépines, faisant davantage l'objet d'un abus, ont vu leur durée maximale de prescription réduite afin de limiter les risques. Depuis 2010, le clonazépam a donc vu sa durée de prescription limitée à douze semaines comme les anxiolytiques. Cette molécule nécessite également, désormais, une prescription sur ordonnance sécurisée et sa prescription initiale est réservée aux neurologues et pédiatres exerçant en établissement de santé (92).

Par ailleurs, pour certaines benzodiazépines, faisant particulièrement l'objet d'un détournement par les usagers de drogues, la prescription sur ordonnance sécurisée est également devenue obligatoire (clorazépate dipotassique, clonazépam et, depuis avril 2017, zolpidem) (94,95).

3.5.2. Epidémiologie

D'après le dernier rapport de l'ANSM datant de 2017, la France se situe, en Europe, au deuxième rang de la consommation de benzodiazépines et plus précisément, au troisième rang de la consommation d'hypnotiques et au deuxième rang de la consommation d'anxiolytiques. En effet, 13,4 % de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année quelle que soit l'indication : 10,3 % à visée anxiolytique, 5,6 % à visée hypnotique et 0,2 % à visée anticonvulsivante. Cependant, la consommation de ces molécules est en baisse de 10 % en France entre 2012 et 2015. Les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques les plus souvent prescrites sont l'alprazolam (3,8 %), puis le zolpidem (3,1 %) et le bromazépam (2,7%) (92).

L'utilisation de benzodiazépines est un phénomène majoritairement féminin puisque 65 % des consommateurs sont des femmes (92). L'âge médian est de 57 ans mais les nouveaux utilisateurs de ces molécules anxiolytiques et hypnotiques sont plus jeunes, avec un âge médian de 49 ans (92,93).

3.5.3. Conséquences sanitaires

Concernant les risques liés à la consommation de benzodiazépines et apparentés, les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance recueillies entre 1985 et le 31 décembre 2015 permettent d'avoir un recul suffisant pour définir un profil de sécurité solide (92).

Parmi les effets indésirables rapportés suite à la consommation de benzodiazépines, 23 % d'entre eux sont neurologiques : somnolence, coma, convulsions et, dans une moindre mesure, amnésies. Des troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration ont également été mentionnés (92,93). Douze et 17 % des effets indésirables concernant les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques respectivement sont d'ordre psychiatrique avec principalement une confusion. Certaines études évoquent également un lien possible

entre la consommation de telles molécules et un risque de démence chez les personnes âgées. Celles-ci sont également plus sujettes aux chutes suite à une prise de benzodiazépines, notamment en cas de début de traitement ou de posologie élevée (92,93).

Des études se sont également intéressées aux conséquences d'une prise de benzodiazépines sur la capacité de conduite et ont montré une hausse de 60 à 80 % du risque d'accident. Celui-ci peut être multiplié par huit en cas d'association des benzodiazépines à de l'alcool (92). Toutes ces molécules ont donc été classées niveau 3 par l'arrêté du 13 mars 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments (93).

Toutes ces molécules, sans exception, entraînent un phénomène de tolérance, qui peut survenir dès la première semaine de traitement. Parallèlement, le phénomène de dépendance est plus difficile à évaluer et dépendrait de plusieurs facteurs : la durée de traitement et la dose consommée, l'éventuelle association de plusieurs molécules, la catégorie sociodémographique des patients, le contexte de consommation, et les antécédents de dépendance à d'autres SPA. Le syndrome de sevrage qui en découle rend difficile l'arrêt de ces traitements. Les symptômes de base peuvent alors réapparaître et des signes de sevrage surviennent : tachycardie, sueurs, myoclonies, convulsions ou tremblements (93).

En cas d'intoxication aiguë, les benzodiazépines entraînent un coma calme et hypotonique dû aux propriétés myorelaxantes de ces molécules. Les effets sédatifs de l'alcool ou d'autres médicaments psychotropes pris de manière concomitante sont potentialisés. Des hallucinations et une agitation peuvent également être observées. Le risque majeur est celui d'insuffisance respiratoire aiguë due à une obstruction des voies aériennes causée par une hypotonie des muscles pharyngés (96).

3.5.4. Mortalité liée aux benzodiazépines

Une étude américaine a rapporté une mortalité par overdose impliquant des benzodiazépines multipliée par quatre entre 1996 et 2013, avec cependant une stabilisation depuis 2010. En 2013, les benzodiazépines étaient impliquées dans un tiers des 23 000 décès par overdose survenus aux Etats-Unis dans l'année (97).

Une étude menée au Luxembourg sur une période de douze ans montre un taux de mortalité supérieur chez les utilisateurs de benzodiazépines à haute dose par rapport aux

utilisateurs à non haute dose, quelle que soit la durée de traitement. L'utilisation continue de benzodiazépines est donc, dans cette étude, associée à une mortalité « toutes causes confondues » augmentée (43,6 %) dans les deux groupes (utilisateurs à haute dose et à non haute dose) par rapport à la population générale (98).

D'autre part, il existerait, selon une étude de cohorte rétrospective taïwanaise récente, d'une durée de 5 ans et portant sur presque 60 000 sujets, une relation statistiquement significative entre la prise de benzodiazépines et le risque de cancer (cancers hépatique et rénal, cancer de la prostate et de la vessie). Une forte association existerait également chez les hommes entre la prise de benzodiazépines et le cancer du cerveau. Une telle association avec le cancer a aussi été retrouvée dans une étude longitudinale américaine de 2012 menée parmi plus de dix mille patients, qui estime que le risque de cancer est augmenté de 35 % chez les consommateurs à haute dose de benzodiazépines (99).

Enfin, les benzodiazépines peuvent également être utilisées à des fins criminelles. En 2016, elles sont ainsi impliquées dans la majorité des cas de soumission chimique. Les deux molécules les plus utilisées dans ce contexte sont le zolpidem et l'alprazolam (100).

4. LES ADDICTIONS CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES

4.1. PREVALENCE DES COMORBIDITES ADDICTIVES CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES

La forte association entre le trouble bipolaire et les addictions (alcool et autres SPA) a été régulièrement démontrée par des enquêtes épidémiologiques et des études cliniques, depuis les années 1990 (101). Une étude américaine de 1990 a montré que le trouble bipolaire est la pathologie psychiatrique ayant le taux de troubles de l'usage de substances le plus important (exception faite du trouble de la personnalité antisociale) (102).

Aux Etats-Unis en 2004, une étude menée parmi 42 000 patients a montré que les sujets présentant un épisode maniaque étaient quatorze fois plus susceptibles de présenter une dépendance à une drogue et avaient également sept fois plus de chances de développer une dépendance à l'alcool sur les douze derniers mois (103). Au Danemark, une étude menée en 2016 a retrouvé une prévalence des TUS sur la vie entière d'environ un tiers chez les patients bipolaires. La SPA majoritairement consommée est l'alcool (27,6 %)

suivi par les sédatifs (4,9 %) et le cannabis (3,3 %). Les opioïdes présentent également une prévalence relativement importante (2,6 %) (104).

Une étude clinique de 2012 a retrouvé, concernant le trouble d'utilisation de l'alcool, une prévalence vie entière de 32,2 % et une prévalence actuelle de 11,8 %. Pour les autres SPA, cette étude a montré une prévalence vie entière de 21,7 % et un taux actuel de 7,3 % (105). Dans une autre étude, menée parmi un échantillon de 89 patients en 2000 (106), environ 58 % des patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 et 39 % des patients présentant un trouble bipolaire de type 2 avaient un TUS. La substance la plus fréquemment rapportée était l'alcool, suivi du cannabis, de la cocaïne, des sédatifs-hypnotiques, des stimulants, des opioïdes et des hallucinogènes. Presque un tiers des patients bipolaires de type 1 (28 %) ont rapporté consommer une association de deux substances et 11 % une association de trois substances. Ces taux, chez les patients bipolaires de type 2 s'élèvent respectivement à 17 % et 11 %.

Une étude danoise menée en 2015 chez presque 12 000 patients souffrant de trouble bipolaire montre que 27,2 % d'entre eux souffrent d'un TUS et que 14,9 % présentent au moins deux TUS. Les associations retrouvées de SPA sont alcool et cannabis, alcool et drogues dures (opioïdes, cocaïne, stimulants, sédatifs, hallucinogènes et solvants volatils) et cannabis et drogues dures, ainsi que l'association des trois (107).

Certaines études datant de 2018 retrouvent une prévalence de comorbidités addictives plus élevée : 40,8 % parmi plus de 10 000 patients bipolaires au Danemark (108) et 41,7 % en Inde (109). La prévalence de la consommation d'alcool atteint même 52,5 % dans une récente étude française datant de 2017 (110). A l'inverse, une étude tunisienne menée en 2016 retrouve des chiffres plus faibles : 6 % seulement des patients bipolaires consomment du cannabis parmi un échantillon de 50 patients et 36 % consomment de l'alcool (111) ; de même qu'une étude malaisienne qui rapporte, en 2013, une prévalence totale de consommation d'alcool de 18,2 % parmi 121 patients bipolaires et une utilisation actuelle de 4,1 % (112).

La prévalence des comorbidités addictives est également élevée chez les adolescents atteints de trouble bipolaire comme le montrent une étude canadienne menée en 2018 chez une centaine de patients âgés de 13 à 19 ans, retrouvant une prévalence des TUS vie entière de 33 % (113) et une étude américaine de 2016, menée chez 68 patients bipolaires suivis sur cinq ans, qui retrouve une prévalence de 51 % (114). Dans l'étude canadienne, 19 % des adolescents rapportent un trouble de l'utilisation d'alcool (11 % d'abus et 8 % de dépendance) et 25 % d'entre eux déclarent présenter un trouble d'utilisation de drogues (4 % d'abus et 21 % de dépendance). Au total, 8 % ne consomment que de l'alcool,

14 % uniquement des drogues et 11 % déclarent présenter un trouble d'utilisation d'alcool et de drogues. Un abus ou une dépendance au cannabis a été rapporté par tous les patients consommant des drogues. L'étude américaine retrouve, quant à elle, une prévalence plus importante de TUS chez les patients bipolaires par rapport aux patients contrôle (51 % *versus* 26 %), incluant l'abus et la dépendance à l'alcool et l'abus et la dépendance aux drogues. Les adolescents bipolaires consomment davantage une association de drogues et d'alcool. Il y a également plus d'abus et de dépendance au cannabis, aux opiacés, à la cocaïne, aux sédatifs, aux stimulants, aux hallucinogènes et aux autres drogues chez les patients bipolaires par rapport aux adolescents témoins. Bien que le cannabis soit la substance la plus consommée (35 %), 13 % et 9 % des adolescents bipolaires présentent respectivement une addiction aux opiacés et à la cocaïne.

Parallèlement, une étude australienne de 2018 s'est intéressée à la prévalence des TUS chez les patients âgés de 65 à 85 ans, parmi plus de 38 000 participants. Les résultats montrent une prévalence de la consommation de SPA de 32,4 % chez les patients atteints de trouble bipolaire contre 18 % chez les patients non bipolaires. La prévalence de la consommation d'alcool de 13,2 % est presque quatre fois supérieure chez les patients bipolaires et la prévalence de la consommation d'une substance autre que l'alcool de 25,2 % est presque deux fois supérieure également (115).

Concernant uniquement le cannabis, une revue de la littérature couplée à une méta-analyse publiée en 2019, retrouve une prévalence d'utilisation du cannabis chez les patients bipolaires de 24 %. En différenciant la simple utilisation de cannabis du trouble d'usage du cannabis (incluant l'abus, la dépendance et le trouble lié à l'utilisation de cette substance), les prévalences retrouvées sont respectivement de 30 % et 20 % (116). Une étude américaine rapporte une prévalence de consommation de cannabis de 14,7 % dans l'année passée parmi 168 patients bipolaires et une prévalence de trouble lié à l'utilisation de cannabis de 51,8 % (117). Une étude française retrouve une prévalence semblable de consommation de cannabis (27 %) chez une centaine de patients bipolaires (118). Cette prévalence augmente même jusqu'à 52 % et 55 % dans deux études norvégiennes (119–121). En revanche, les résultats d'une étude américaine montrent une prévalence de trouble de l'utilisation du cannabis inférieure, de l'ordre de 16 %, parmi 230 patients atteints de troubles bipolaires de type 1 (122).

4.2. LES HYPOTHESES POUVANT EXPLIQUER LA FORTE PREVALENCE DES ADDICTIONS CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la prévalence élevée des addictions chez les patients bipolaires.

La première est celle de l'« automédication » des patients bipolaires qui consommeraient ainsi de l'alcool ou des drogues pour soulager les épisodes thymiques (123). Cette théorie a été évoquée pour la première fois en 1985 (124). Elle suggère que la souffrance est au cœur des pathologies addictives. Les patients consommeraient et deviendraient dépendants à des SPA car elles soulageraient les états de détresse. Si cette théorie apparaît acceptable pour une consommation d'alcool et d'anxiolytiques durant un épisode dépressif, elle ne semble, cependant, pas s'appliquer à l'utilisation de stimulants chez les patients bipolaires. Des études ont montré que seulement 25 % des patients augmentent leur consommation d'alcool au cours d'un épisode maniaque, et que la plupart ne modifient pas cette consommation durant un épisode dépressif (123). Certains augmenteraient même leur consommation de stimulants durant un épisode maniaque afin d'accentuer les symptômes (125).

La seconde hypothèse est l'existence d'un mécanisme neurobiologique partagé entre le trouble bipolaire et les addictions (126), ce qui signifie que les patients souffrant d'un trouble bipolaire sont à risque de développer des comorbidités addictives. Une étude a montré que des symptômes maniaques ou un diagnostic de trouble bipolaire de type 2 étaient associés à un risque considérablement accru de développer une dépendance à l'alcool ou aux benzodiazépines sur une période de 20 ans (123,127).

Les comorbidités addictives dans le trouble bipolaire sont probablement liées à l'implication de certains neurotransmetteurs. La majeure partie des recherches sur les addictions se sont, jusqu'à présent, intéressées au système dopaminergique. Il est probable que la vulnérabilité des patients bipolaires à présenter des addictions soit, du moins en partie, due à un dérèglement de ce système (123). Il existe de solides preuves montrant que les stimulants augmentent le niveau de dopamine dans le corps strié et certaines preuves que l'alcool l'augmente également. En revanche, il existe peu de preuves que le cannabis ou les opiacés aient le même effet. D'autre part, il est prouvé que la disponibilité des récepteurs à la dopamine dans le striatum et la libération de dopamine sont diminuées chez les personnes dépendantes à l'alcool ou aux stimulants mais pas chez les patients dépendants au cannabis ou aux opiacés (128). Cependant, les preuves sont assez limitées car les études sur le sujet sont peu nombreuses (123).

La raison pour laquelle les patients bipolaires sont à haut risque de développer des comorbidités addictives reste à ce jour inconnue, même si différentes hypothèses ont été émises (123).

4.3. CONSEQUENCES DES COMORBIDITES ADDICTIVES SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE

Une revue de la littérature concernant l'impact clinique des comorbidités addictives chez les patients bipolaires et son importance en termes de santé publique a été publiée par Salloum et al en 2017 (101).

4.3.1. Impact du TUS sur le trouble bipolaire

Il existe un impact négatif bidirectionnel de la présence de comorbidités addictives chez les patients bipolaires, à la fois sur le trouble bipolaire mais également sur le TUS lui-même (129). Les addictions ont un impact sur la présentation des symptômes et le cours de la maladie bipolaire et également sur l'observance médicamenteuse des patients. Les TUS augmentent la sévérité de la clinique du trouble bipolaire avec une augmentation du comportement impulsif et suicidaire entraînant ainsi davantage d'hospitalisations (101).

4.3.2. Impact du trouble bipolaire sur le TUS

D'autre part, le trouble bipolaire confère une plus grande vulnérabilité à développer des comorbidités addictives. En effet, une étude a montré que des adolescents atteints de trouble bipolaire étaient cinq fois plus susceptibles de développer un TUS (130). Les symptômes d'un trouble bipolaire, surtout durant un épisode maniaque ou mixte, notamment l'impulsivité, augmentent également le risque d'addiction. De plus, un trouble bipolaire mal contrôlé altère la capacité d'adaptation des patients à gérer le stress, ce qui constitue un facteur de risque clé pour la rechute d'un TUS (131). Pour les patients enclins à l'automédication, le trouble bipolaire présente une riche palette de symptômes allant de la dépression à l'anxiété en passant par les symptômes maniaques et psychotiques, en plus des troubles du sommeil, qui peuvent tous constituer un stimulus à l'automédication (129).

En outre, deux études ont montré que les patients avaient une récupération plus lente, une apparition des symptômes plus précoce et davantage de symptômes au cours du suivi quand le trouble bipolaire se déclarait avant l'apparition des comorbidités addictives (consommation d'alcool ou de cannabis) par rapport à ceux chez qui la consommation problématique d'alcool ou de cannabis débutait avant l'apparition du trouble bipolaire. Cette association est plus forte pour l'alcool que pour le cannabis (132,133). D'autres résultats suggèrent qu'un TUS, qu'il soit actuel ou passé, chez les patients bipolaires est associé à une plus faible probabilité de récupération par rapport aux patients sans comorbidités addictives, et qu'un âge plus jeune était associé à un parcours de la maladie plus difficile. Selon cette même étude, les patients ayant un TUS rapportent une qualité de vie plus faible et un taux de tentatives de suicide au cours de la vie plus important. Ces résultats ne diffèrent pas selon que le TUS soit actuel ou passé (134). Une étude franco-norvégienne a également montré que l'abus de cannabis est significativement associé à une apparition plus précoce de la maladie, des antécédents de tentatives de suicide et une tendance à présenter des cycles rapides, tandis que la dépendance à l'alcool est uniquement associée aux tentatives de suicide, mais pas à l'âge ou aux cycles rapides (135).

4.3.3. Impact sur l'évolution du trouble bipolaire

La présence de comorbidités addictives chez les patients atteints de trouble bipolaire est associée à un taux plus important d'hospitalisation, de jours passés au lit et de passages aux urgences psychiatriques (108,114). D'autre part, ces patients présentent un taux plus élevé d'épisodes maniaques et hypomaniaques (136). Une étude espagnole retrouve également un taux plus important de comorbidités anxieuses, de troubles de la personnalité et un risque plus important de suicide (137). A l'inverse, une étude danoise montre que les patients bipolaires sans TUS ont significativement plus d'admissions, des admissions plus longues à l'hôpital et davantage de consultations en ambulatoire que les patients ayant des comorbidités addictives. En revanche, les patients bipolaires présentant un TUS ont plus d'admissions dans le service des urgences que les patients sans addiction. Cette étude retrouve également un taux de décès par causes non naturelles (accidents, homicides et suicides) significativement plus important chez les patients présentant des comorbidités addictives (104). Une autre étude rapporte un taux de mortalité par accident chez les patients bipolaires de 14 %. Ce taux est significativement augmenté par la consommation d'alcool ou de drogues dures (opioïdes, cocaïne, stimulants, sédatifs, hallucinogènes et solvants volatils). En revanche, le cannabis ne semble pas être associé à une augmentation

de la mortalité. Cette même étude montre une mortalité, toutes causes confondues, plus importante chez les patients bipolaires ayant un TUS avec un ratio standardisé de mortalité (SMR) de 6,47 par rapport aux patients sans comorbidités addictives (SMR de 2,93) (107).

Les résultats de la méta-analyse de Pinto et al. menée en 2019 et centrée sur le cannabis (116), montrent que l'utilisation de cette SPA chez les patients bipolaires est significativement associée à certains facteurs sociodémographiques : le sexe masculin, les personnes seules, un âge plus jeune, un nombre d'années d'études plus faible et à certaines caractéristiques de la maladie : une apparition plus précoce des symptômes affectifs, des antécédents de symptômes psychotiques et de tentatives de suicide et une consommation associée de tabac, d'alcool et d'autres SPA. A l'inverse, cette étude n'a pas montré de différences pour d'autres variables associées à l'évolution de la maladie et aux déficiences cognitives telles que des cycles rapides ou la présence de comorbidités anxieuses. Une étude française retrouve, quant à elle, un âge d'apparition plus jeune chez les patients bipolaires consommateurs de cannabis ainsi qu'un nombre d'hospitalisations total et par an plus important (118). D'autre part, cette étude ne retrouve pas de différence significative aux niveaux des scores MADRS et YMRS entre les consommateurs et non-consommateurs de cannabis. Une étude américaine, menée chez 230 patients hospitalisés souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, a montré que le trouble d'utilisation du cannabis est également associé à une probabilité augmentée de présenter un épisode de polarité mixte ou maniaque et des symptômes psychotiques au moment de l'hospitalisation et un trouble concomitant d'utilisation d'alcool ou d'autres SPA (122).

Une récente étude française s'est intéressée à la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et le trouble d'utilisation de l'alcool parmi 1 090 patients atteints de trouble bipolaire de type 1 (110). Les patients pour lesquels la consommation d'alcool a commencé avant le trouble bipolaire sont significativement plus jeunes et présentent un taux plus élevé de troubles organiques et de troubles anxieux avec un tempérament plus irritable et un premier épisode de polarité dépressive. Ces patients consomment également davantage de médicaments sédatifs. Parallèlement, les patients chez qui le trouble bipolaire s'est déclaré en premier présentent un premier épisode de polarité maniaque et une consommation plus importante de produits stimulants. Une autre étude retrouve que pour 73 % des patients bipolaires ayant des comorbidités addictives, les diagnostics de trouble bipolaire et de TUS ont été posés dans un intervalle inférieur à un an. Dans le cas où ces deux diagnostics n'ont pas été posés simultanément, le TUS a été majoritairement diagnostiqué en premier (104). Une troisième étude menée au Danemark chez presque 12 000 patients montre que 66,7 % d'entre eux ont d'abord eu le diagnostic de trouble bipolaire, 26,8 % d'entre eux ont

développé le TUS avant le trouble bipolaire et pour 6,5 % d'entre eux, les deux diagnostics ont été posés à la même date (107).

Enfin, la présence de comorbidités addictives rend le diagnostic de trouble bipolaire encore plus difficile à établir puisque celles-ci peuvent causer des symptômes mimant, obscurcissant ou exacerbant ceux du trouble bipolaire. Le diagnostic peut également être compliqué par les taux élevés de cycles rapides ou d'épisodes mixtes chez les patients bipolaires présentant des addictions (101,126).

PARTIE III : L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

1. DEFINITION

Plusieurs termes sont utilisés pour qualifier le fait de suivre correctement les prescriptions médicales mais ils comportent des nuances.

Le terme de *compliance* est apparu dans la littérature médicale anglo-saxonne dans les années 1970. Il a été initialement défini comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en terme de santé » (138). En français, ce terme se traduit par « observance ». Etymologiquement, l'observance est l'action d'appliquer fidèlement une règle religieuse. Ce terme, a ensuite été intégré dans le vocabulaire médical, pour évoquer la concordance entre les comportements du patients et les prescriptions médicales (médicamenteuses ou non). Ce terme sous-entend une certaine passivité de la part du patient car elle reflète le degré selon lequel il suit les recommandations du médecin. Dans la littérature scientifique française, le terme de *compliance* connote alors une idée de soumission encore plus importante selon laquelle le patient doit se plier à son traitement. Ces deux termes renvoient uniquement à une conformité à la prescription, ce qui classerait les patients en deux groupes : observants et non-observants, sans que les facteurs impliqués dans ces conduites de soins ne soient pris en compte (139).

C'est pour cette raison qu'est apparu le terme d'« adhésion thérapeutique » (*adherence* en anglais) qui renvoie à une réelle volonté de la part du patient de prendre en charge sa maladie. Le patient devient actif car il ne se soumet plus à sa thérapeutique mais y adhère réellement. Ce terme d'adhésion au traitement reflète l'implication réelle du patient dans ses choix concernant sa prise en charge thérapeutique (139). Ces différents termes sont souvent utilisés comme synonymes, malgré les nuances. Par simplicité, dans ce travail, nous utiliserons le terme d'observance.

L'observance peut être définie comme « la dimension comportementale et mesurable d'une pratique de soin qui consiste à suivre la thérapeutique prescrite, ce qui englobe le traitement, mais aussi l'ensemble des régimes associés et les styles de vie » (140).

L'observance médicamenteuse est la capacité du patient à respecter le nombre de prises par jour, la dose, les horaires de prise, la durée du traitement et les contre-indications (141). Elle est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social (142).

L'observance peut être visualisée comme un spectre. A une extrémité du spectre, il y a l'observance totale c'est-à-dire que toutes les doses de médicaments sont correctement prises à la fréquence mentionnée sur l'ordonnance. A l'autre extrémité du spectre se trouve la non-observance totale ce qui signifie qu'aucune dose de médicaments n'est prise. Entre les deux, il y a des degrés variables d'observance ou de non-observance partielles, c'est-à-dire qu'une partie seulement des médicaments est prise par le patient. L'observance suit une dynamique : un même patient qui est très observant à un moment donné peut, plus tard, devenir peu observant. L'observance peut également être sélective car elle peut affecter seulement une partie ou bien la totalité des médicaments prescrits (143).

L'observance concerne toutes les pathologies mais particulièrement les pathologies chroniques, souvent asymptomatiques, dont le traitement est long et contraignant, ayant davantage un but de prévention des complications et des rechutes qu'un but curatif (139)

2. FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE

L'observance est un phénomène influencé par de nombreux facteurs tels que les caractéristiques du patient et de son entourage, les particularités de la maladie, les attitudes du médecin, les modalités du traitement et l'organisation du système de soins (139).

2.1. FACTEURS LIÉS AU PATIENT

2.1.1. Les caractéristiques socio-démographiques

L'observance médicamenteuse est positivement corrélée à l'âge. Les résultats de deux études menée chez des patients bipolaires suggèrent que l'observance serait meilleure après l'âge de 40 ans (144,145). En revanche, chez les personnes âgées, certaines caractéristiques liées à l'âge peuvent constituer un frein à une bonne observance. En effet, ces patients font généralement l'objet d'une polymédication entraînant alors un risque plus important de confusion et d'interactions médicamenteuses. De plus, des modifications physiologiques liées à l'âge peuvent rendre compliquée la prise du traitement : baisse de la vue avec difficultés de lecture de l'ordonnance et des étiquettes ou d'identification des

différents comprimés ; baisse de la dextérité pour couper des comprimés, ouvrir des gélules, des flacons ou des blisters ; troubles de la déglutition entraînant des difficultés pour avaler les plus gros comprimés ; troubles mnésiques avec difficultés de compréhension des recommandations ou oubli de prise du traitement (139,146,147).

L'observance est plus élevée chez les sujets mariés ou en couple par rapport aux personnes seules. Cependant, elle ne semble associée ni au sexe, ni au niveau d'éducation (148). Certaines barrières culturelles ou linguistiques ainsi que le niveau intellectuel peuvent également influencer sur l'observance. Enfin, l'activité professionnelle, du fait des contraintes horaires peut également compliquer la prise du traitement, notamment les prises médicamenteuses en cours de journée (139,149).

2.1.2. Les comorbidités

Plusieurs études concernant différentes pathologies ont montré que la présence d'une souffrance psychique (ne relevant pas obligatoirement d'un diagnostic psychiatrique) est un facteur de mauvaise observance médicamenteuse. L'anxiété quant à elle, peut améliorer ou altérer l'observance des patients. Les patients très anxieux sont souvent non-observants. La prise médicamenteuse va leur rappeler leur pathologie et lorsque l'anxiété devient trop importante, l'oubli du traitement est un mécanisme de défense aidant à diminuer l'anxiété. A l'inverse, en cas d'absence d'anxiété, la menace symbolisée par la maladie n'est pas perçue ce qui entraîne une baisse de l'observance (139,150). Les patients bipolaires présentant des comorbidités anxieuses sont significativement moins observants (151). L'existence de conduites addictives est également un facteur de médiocre observance (148,152).

2.1.3. Personnalité et croyances

La personnalité des patients influe également sur leur observance médicamenteuse. Une conscience des troubles et de bonnes capacités d'introspection sont des facteurs de bonne observance thérapeutique (148). La manière dont le patient perçoit sa maladie et l'efficacité de son traitement joue également un rôle important. Plus il perçoit sa pathologie comme grave ou sévère, et son traitement comme efficace, plus son observance sera bonne. Inversement, une maladie asymptomatique nécessitant des changements importants du mode de vie sera liée à une mauvaise observance. Par ailleurs, la perception que le patient

a de lui-même influe également sur son observance. Une bonne estime de soi aura un effet positif sur l'observance alors qu'une solitude, une dépression ou encore des troubles de la personnalité ou du comportement sont des facteurs défavorables (153).

Une méfiance vis-à-vis de leur traitement peut également s'installer chez les patients. Ils peuvent parfois modifier d'eux même la posologie afin de tester la plus faible dose possible ou d'expérimenter des arrêts de traitement afin de vérifier l'impact sur leur santé. Cette méfiance est causée par la représentation particulière que les médicaments ont chez chacun. Celle-ci est influencée par l'éducation, les croyances et les expériences antérieures. Ainsi, certains traitements peuvent être jugés inutiles, inefficaces voire néfastes (car « chimiques ») ou aller à l'encontre de certaines croyances culturelles ou religieuses (154). Par exemple, de nombreux patients pensent que la prise d'un traitement chronique va provoquer une dépendance et une baisse d'efficacité, ce qui peut causer des arrêts temporaires de prise du traitement (139).

2.1.4. L'entourage

L'entourage du patient joue un rôle prépondérant dans l'observance médicamenteuse. Une famille compréhensive, qui a confiance dans le traitement prescrit et qui accepte les changements de mode de vie recommandés permettra au patient d'avoir une meilleure observance. A l'inverse, un isolement social, un manque de soutien ou des conflits familiaux relégueront généralement la prise des médicaments au dernier rang des priorités (139,148,153,155–159).

2.2. FACTEURS LIES AU MEDECIN

Une étude a montré que les résultats thérapeutiques d'un médecin sont très liés à sa propre conviction de l'efficacité des traitements (160). Toutes les études démontrent l'importance de la relation médecin-malade qui dépend du temps passé en consultation avec le patient (152,161). En pratique, le délai pour obtenir une consultation, le temps d'attente du patient, ainsi que la durée de la consultation sont des facteurs qui interviennent dans l'observance : plus l'attente est prolongée ou plus la consultation est brève et moins l'observance est satisfaisante (152,162,163). On constate d'ailleurs souvent un effet « blouse blanche » avec une amélioration des prises médicamenteuses dans les cinq jours qui

précèdent et qui suivent une consultation médicale. En revanche, quand la non-observance est déjà manifeste, le médecin peut éprouver un sentiment d'agacement, de frustration ou d'échec face à des patients n'utilisant pas tous les moyens mis à leur disposition. Le médecin risque donc de s'épuiser et de finalement résumer la consultation à une simple délivrance d'ordonnances (139).

2.3. FACTEURS LIES A LA RELATION MEDECIN-PATIENT

Les soignants ont un rôle-clé pour l'observance médicamenteuse et la communication entre le médecin et le patient est capitale (153). Une ancienne étude datant de 1968, a mis en évidence plusieurs situations pouvant favoriser une mauvaise observance (156) : un médecin formaliste, rejetant, dans une recherche de contrôle, en désaccord avec le patient ou un échange non spontané entre le patient et le médecin. Par exemple, une consultation durant laquelle le médecin interroge le patient durant tout l'entretien sans aucun retour d'informations (148).

D'autres études ont mis en lumière certains facteurs pouvant favoriser une bonne observance tels qu'une empathie entre le médecin et le patient, des informations suffisantes concernant le diagnostic et les traitements proposés, la satisfaction du patient à propos de la consultation en elle-même, du médecin et de la structure ainsi que sa conviction vis-à-vis de l'utilité des recommandations émises par son médecin (148,155,164–167).

La perception du patient quant à la solidité de son lien avec les soignants peut également jouer un rôle et peut représenter une approche pour améliorer l'observance des patients (143). Une étude menée chez 58 patients bipolaires de type 1 a montré qu'une alliance patient-soignant plus forte est associée à une réduction des symptômes maniaques avec moins d'attitudes négatives envers les traitements et une moindre stigmatisation des troubles bipolaires. Elle permet une meilleure acceptation de la maladie et des traitements pharmacologiques (168).

2.4. FACTEURS LIES A LA MALADIE

Les caractéristiques de la pathologie peuvent avoir une influence sur l'observance des patients. L'adhésion au traitement sera clairement meilleure si le patient peut ressentir immédiatement les effets bénéfiques alors que si la maladie est asymptomatique ou que la

prise en charge concerne uniquement des facteurs de risque, les bénéfices du traitement ne pourront pas être vérifiés (139). De la même manière, la durée du traitement est importante. Le traitement d'une maladie chronique est plus compliqué en raison d'une lassitude éprouvée par le patient face à la prise au long cours de médicaments. Ceci peut conduire à un défaut de « persistance » de la part du patient qui n'observera pas d'effets bénéfiques flagrants (169). A l'inverse, les traitements symptomatiques font généralement l'objet d'une meilleure observance même si, malgré tout, le traitement peut être stoppé dès la disparition des symptômes ; celle-ci étant synonyme pour le patient de guérison et par conséquent d'inutilité du traitement (139,170).

Enfin, la nature même de la maladie peut influencer l'observance comme c'est le cas pour certaines pathologies psychiatriques. Ce phénomène peut être expliqué par le fossé considérable existant entre les attentes (généralement irréalistes) du patient et les effets (souvent décevants) du traitement obtenus à moyen terme (169). Les patients atteints de pathologies psychiatriques sont souvent peu observants également en raison d'un sentiment d'incurabilité, d'un déni de leur maladie ou encore d'une sous-estimation de la gravité de leur pathologie (139,163).

Certaines études concluent à une observance médicamenteuse inférieure chez les patients suivis pour des pathologies psychiatriques par rapport aux patients pris en charge pour des maladies somatiques mais cette différence ne semble pas si conséquente et peut être en partie attribuable aux méthodes utilisées pour mesurer l'observance (139,171).

2.5. FACTEURS LIES AU TRAITEMENT

L'observance médicamenteuse dépend directement de la réponse au traitement et est inversement corrélée aux effets indésirables et au nombre de traitements prescrits (148,153). Au-delà de trois médicaments, elle diminue de façon importante (148,159,162,172,173). L'observance est également liée au nombre de prises quotidiennes (148,174,175) et une meilleure observance sera généralement obtenue avec une, voire deux prises par jour (148,157,176). Les médicaments à prise unique hebdomadaire sont de plus en plus nombreux car ils permettent une amélioration de l'observance et un meilleur suivi des administrations par les soignants (148,177).

Comme évoqué précédemment, la durée du traitement est un facteur déterminant de l'observance. La plupart des traitements psychotropes doivent être continués au long cours. Le risque de mauvaise observance augmente avec la durée du traitement et l'ancienneté de la rémission (148,178,179).

La relation entre la survenue d'effets indésirables et l'observance médicamenteuse est complexe. La survenue précoce d'effets indésirables, bien qu'elle soit le signe d'une bonne adhésion au traitement de la part du patient, entraîne par la suite une mauvaise observance ; et ce, d'autant plus que ces effets indésirables sont invalidants (152,180). En effet, le type d'effets indésirables survenus influence l'observance. Plusieurs études menées chez des patients traités par psychotropes ont montré que les symptômes extrapyramidaux sont les plus fortement corrélés avec une mauvaise observance (181,182). Les troubles sexuels et psychiques ont un fort impact négatif sur l'observance tandis que les effets végétatifs et la sédation ont un impact moins important (181). De plus, le nombre d'effets indésirables est significativement plus élevé chez les patients observants que chez les patients présentant une mauvaise observance (182). Une étude menée chez 429 patients bipolaires sur une période de trois mois a montré que la prise de poids représente l'effet indésirable ayant le plus fort impact sur l'observance médicamenteuse, suivie par les troubles cognitifs (145).

Le délai d'action de la molécule joue également un rôle et peut être problématique puisque les effets indésirables apparaissent généralement avant les effets bénéfiques. Lors d'une rechute survenant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, il est parfois difficile pour le patient de comprendre et d'accepter la nécessité d'une reprise de traitement (152).

Les médicaments génériques sont, quant à eux, souvent accusés d'être moins efficaces et pourvoyeurs d'effets indésirables supplémentaires. Pour certains patients, le fait qu'ils soient moins chers est synonyme de moins bonne qualité. Par ailleurs, le nom et la galénique étant différents, certains patients se sentent perdus et ne reconnaissent pas « leur » médicament. Les génériques bouleversent alors le processus de fidélisation construit au fil des ans (139,154).

Le niveau de connaissances du patient sur sa pathologie et ses traitements peut également impacter l'observance (143). Les résultats d'une étude menée chez 223 patients souffrant de troubles bipolaires montrent une observance médicamenteuse significativement plus basse chez les patients n'ayant pas reçu d'informations suffisamment satisfaisantes à propos de leurs traitements (183).

Une étude menée chez 106 patients suivis en ambulatoire, grâce aux questionnaires Lithium Attitude Questionnaire (LAQ) et Lithium Knowledge Test (LKT) a montré qu'une meilleure connaissance pharmacologique sur le LKT était associée à des lithiémies dans les concentrations thérapeutiques. En revanche, le facteur « déni de la maladie » dans le LAQ contribuait significativement à des taux plasmatiques de lithium plus faibles. A noter que les patients plus jeunes avaient une meilleure connaissance du lithium (143,184). D'autres études ont également mis en évidence le lien entre les attitudes négatives face aux traitements et la non-observance chez des patients bipolaires traités par des molécules autres que le lithium (143,185,186)

D'autre part, les troubles mentaux gardent une connotation relativement négative auprès du grand public. L'idée qu'un traitement psychotrope puisse les améliorer n'est pas évidente pour la plupart des patients. De plus, les craintes liées à la « camisole chimique », au fait « de ne plus être soi-même » et à la « dépendance » aux psychotropes (187), sont bien ancrées dans les esprits et desservent souvent l'intérêt des patients (148).

2.6. FACTEURS LIES A L'ENVIRONNEMENT

Le système de santé est un point-clé dans l'observance des patients. Le manque de coordination entre les différents professionnels de santé peut constituer un obstacle majeur à une bonne observance (188), notamment chez les patients polyopathologiques suivis et traités par différents spécialistes. Le risque de mauvaise observance augmente avec le nombre de prescripteurs. L'observance pourrait donc être améliorée par une meilleure coordination des différents acteurs de santé. Le médecin généraliste paraît être le mieux placé pour organiser cette prise en charge. Le défaut d'observance est une problématique qui doit être prise en compte dans l'organisation des soins de santé, notamment dans le suivi des maladies chroniques, comme l'a souligné l'OMS (169,189). Selon Talbott et al, un système de santé « disponible, accessible, adéquat, abordable, compréhensif et facile à utiliser » permettrait de favoriser l'observance au traitement (190). Or, un tel système n'existe pas (191).

D'autres facteurs environnementaux peuvent également intervenir tels que l'absence de ressources financières ou de moyens de transport, bloquant ainsi l'accessibilité physique du patient au traitement (191). En effet, les patients ayant des revenus modestes sont parfois dans l'incapacité d'acheter certains traitements car ceux-ci ne sont pas complètement pris en charge par la sécurité sociale (phénomène assez rare en France). De plus, l'observance

thérapeutique peut parfois paraître secondaire face à des dépenses prioritaires telles que le logement, le chauffage ou l'alimentation (139,163). La pauvreté affecte indirectement l'observance médicamenteuse en limitant l'accès aux soins, comme le montre une étude de 1977 menée chez 77 sujets américains « sans-abri » dont l'observance médicamenteuse fait l'objet d'une franche amélioration lors de leur inclusion dans un programme de soins communautaires (139,192).

L'observance médicamenteuse est donc un phénomène complexe, dépendant du patient, de son appropriation du médicament et de sa fidélisation à celui-ci ; mais aussi de sa relation avec le médecin et de nombreux facteurs externes. Une meilleure connaissance de tous ces paramètres doit permettre une meilleure identification de la non-observance, ce qui est le premier pas vers son amélioration (139).

3. LES CONSEQUENCES DE LA NON-OBSERVANCE

3.1. GENERALITES

La non-observance est un problème préoccupant pour les soignants depuis toujours. Hippocrate disait : « les malades mentent souvent quand ils disent qu'ils prennent leurs médicaments ».

Pour Reach, la non-observance ou inobservance thérapeutique peut être définie comme « l'absence d'adéquation entre les comportements des patients et les prescriptions médicales » (150). La non-observance fréquemment observée dans les maladies chroniques est liée à la nature des récompenses promises par l'observance c'est-à-dire ne pas avoir de complications. Il s'agit d'une récompense abstraite, exprimée de manière négative, et qui, en fait n'est jamais reçue (150).

La non-observance peut être manifeste ou dissimulée, volontaire ou non. Les causes de la non-observance non intentionnelle peuvent être des oublis de prise, une incapacité à faire face au coût financier du traitement ou une mauvaise compréhension des consignes. Ces malentendus peuvent être dus à une barrière linguistique, une mauvaise acuité visuelle des patients qui ne peuvent pas lire les posologies ou un médecin insuffisamment clair dans ses explications. La non-observance volontaire, quant à elle, est retrouvée lorsque le patient

choisit délibérément de prendre une dose de médicaments inférieure à celle notée sur la prescription. Elle peut également faire référence à des patients prenant, à l'inverse, une quantité plus importante de médicaments que celle recommandée (143).

Différents profils de mauvaise observance ont été décrits (163) : prise de la grande majorité des traitements mais avec des horaires de prises irréguliers ; oubli ponctuel d'une prise ; courtes périodes d'arrêt de traitement (au moins une fois par mois) ; arrêts momentanés de prise trois ou quatre par an lors des périodes de vacances, avec oublis occasionnels le reste de l'année ; quasiment aucune prise de traitement ; et plus rarement le surdosage (139).

L'incidence de la non-observance en France reste mal connue. Les raisons sont multiples : grande difficulté à l'évaluer de façon précise, culpabilité des patients non-observants et déni, le patient pensant et affirmant qu'il est observant, le médecin considérant que ses prescriptions sont respectées. Les études d'incidence sont très majoritairement d'origine étrangère, notamment américaine et canadienne. Depuis l'année 2000, environ deux cents publications ont été consacrées à l'observance mais très peu en France (193).

La non-observance a des conséquences à plusieurs niveaux. Le taux acceptable de non-observance est fortement dépendant de la pathologie. Ces conséquences sont certes individuelles mais également sociétales, épidémiologiques et économiques (193).

Selon l'OMS, résoudre le problème de la non-observance médicamenteuse représenterait un progrès plus important que n'importe quelle découverte biomédicale (139). En effet, elle est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits leurs traitements. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité des vie des patients et provoque un gaspillage des ressources (189).

3.2. PERTE DE CHANCE POUR LE PATIENT

Bien que beaucoup de pathologies psychiatriques suivent un schéma « rechutes-rémissions », le trouble bipolaire présente un taux de rechutes plus important que, par exemple, la dépression unipolaire et ce risque reste constant durant toute la vie (194). Par conséquent, la non-observance chez les patients bipolaires peut être plus facilement associée aux rechutes par rapport à une pathologie moins récurrente telle que la dépression unipolaire (143).

Le lithium reste le traitement de référence dans la prise en charge du trouble bipolaire (195,196). Cependant, son arrêt brutal est associé à un risque accru de rechute (197). Baldessarini et al ont évalué l'impact d'un arrêt brutal (1 à 14 jours) ou progressif (15 à 30 jours) d'un traitement par lithium chez des patients bipolaires (198). Le laps de temps moyen avant une rechute était cinq fois plus important dans le groupe de patients qui avaient arrêté le lithium de manière rapide. Le risque augmenté de rechute a été observé à la fois pour des épisodes dépressifs et maniaques et chez les patients bipolaires de type 1 et 2, bien qu'il soit plus élevé chez les patients bipolaires de type 2. Ces observations ont mené Goodwin à affirmer que les effets bénéfiques du lithium n'apparaissent que si le traitement est pris depuis au moins deux ans, avec une observance totale (143,199).

La récurrence d'un trouble bipolaire peut avoir de lourdes conséquences pour le patient ; les troubles bipolaires présentant le plus haut taux de suicide, toutes pathologies psychiatriques confondues (200). La plupart des suicides se produisent durant un épisode dépressif. Un traitement pharmacologique à long terme est associé à un taux de suicide significativement plus bas (201).

Un épisode maniaque peut, quant à lui, conduire à un comportement inapproprié de la part du patient qui peut lui porter préjudice par la suite, sur son emploi ou sa vie personnelle (143). Dans une étude de Hong et al menée sur une période de 21 mois chez des patients bipolaires ayant eu un épisode maniaque ou mixte, la non-observance est associée à un risque significativement plus élevé de rechutes, d'hospitalisations et de tentatives de suicide, et une probabilité plus faible d'atteindre une rémission ou une guérison (143,202).

3.3. COUT ECONOMIQUE

La prise en charge des complications faisant suite à une mauvaise observance représente une part importante des dépenses de santé. Le coût des hospitalisations entraînées par la mauvaise observance est estimé à cent milliards de dollars par an aux Etats-Unis (163). Parallèlement, la non-observance, quand elle n'est pas identifiée, entraîne une escalade diagnostique et thérapeutique inutile, coûteuse et parfois dangereuse. A cela, on peut ajouter, le coût social des médicaments achetés mais non utilisés. Une étude concernant des pathologies somatiques telles que l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie, a montré qu'une bonne observance, même si elle a un certain coût, a un fort impact sur la diminution globale des dépenses de santé. En effet, les dépenses engendrées par le remboursement des traitements et le suivi régulier sont nettement

inférieures à celles entraînées par les conséquences de la mauvaise observance (consultations supplémentaires, prescription d'examens complémentaires, soins d'urgence et hospitalisations) (139,203). Chez les patients actifs, les complications engendrées par la mauvaise observance sont également à l'origine d'absentéisme professionnel, et donc d'un coût supplémentaire pour la société (139).

Chez les patients bipolaires, la non-observance a un coût économique majeur pour les services de santé. Par exemple, au Royaume-Uni, le coût annuel pour le Service National de Santé (National Health Service, NHS) pour l'année 2009-2010 s'élève à 342 millions de livres sterling, 60 % de ce montant étant dû aux hospitalisations (26,143). Dans l'étude menée par Hong et al, le coût total engendré par les patients bipolaires non-observants (allant de « ne prend jamais ses médicaments » à « prend environ 50 % de ses médicaments ») par rapport à celui des patients observants (« prend presque toujours ses médicaments ») sur une période de suivi de 21 mois, est de 10 231 £ contre 7 379 £ (202). Cette différence est due en grande partie aux soins hospitaliers puisque ce coût s'élève à 4 796 £ pour le groupe « non-observants » contre 2 150 £ pour le groupe « observants » (143,202).

Suite à ces résultats, une étude menée aux Etats-Unis a montré que l'amélioration de l'observance médicamenteuse aux traitements antipsychotiques était associée à des dépenses, totales et en ambulatoire, plus faibles (143,204).

4. LES DIFFERENTES METHODES DE MESURE

Il n'existe pas de référence concernant les méthodes de mesure de l'observance, mais plusieurs types existent ayant chacune leurs avantages et leurs inconvénients (205). Les méthodes d'évaluation peuvent être scindées en deux catégories : les méthodes directes et les méthodes indirectes (139).

4.1. LES METHODES INDIRECTES

4.1.1. Les dosages biologiques

La première méthode d'évaluation de l'observance médicamenteuse est le dosage des concentrations d'un médicament ou de son métabolite dans le sang ou les urines. Ces dosages ont pour inconvénients d'être onéreux et invasifs (139).

Les dosages sériques des psychotropes sont également peu utilisés en raison de leur disponibilité variable (206,207). La précision de ces mesures peut varier en fonction du métabolisme des individus et dépend du temps de latence entre l'ingestion du dernier comprimé et le moment du dosage (208). Cette méthode a pour avantage d'être objective mais sa principale limite est qu'elle ne renseigne que sur les prises médicamenteuses récentes. De plus, elle n'est pas réalisable avec toutes les molécules (148).

Certains marqueurs biologiques peuvent également être dosés mais les inconvénients sont très proches de ceux rencontrés avec les dosages des concentrations médicamenteuses. Initialement, leur fonction première n'était pas de vérifier l'observance du patient, mais d'adapter la posologie du traitement (139).

4.1.2. Surveillance des prises médicamenteuses

La surveillance directe des prises médicamenteuses est une méthode d'évaluation de l'observance thérapeutique fiable mais inutilisable en ambulatoire (139).

4.2. LES METHODES DIRECTES

4.2.1. L'évaluation par le médecin

L'évaluation par le clinicien est la méthode la plus simple. Pour évaluer l'observance, le médecin peut se baser sur le retard ou l'absence du patient lors d'un rendez-vous de consultation. L'entretien clinique permet ensuite d'obtenir des informations plus précises sur l'observance, en interrogeant directement le patient ou à travers les plaintes causées par les

effets indésirables du traitement (148,209). La recherche, lors de l'examen clinique, d'effets indésirables ou thérapeutiques peut aussi donner des indications utiles sur l'observance. Des entretiens conduits de manière standardisée permettraient une mesure plus fiable de l'observance (148).

Cette méthode est la plus avantageuse en termes de coût-efficacité et temps-efficacité pour obtenir une mesure de l'observance (210,211) même si cette méthode peut la surestimer (206,212,213). Elle peut également dépendre de la tournure des questions (207). Ainsi, l'habileté de l'interrogateur à établir un climat de confiance et à questionner le patient sans émettre de jugement conditionnera l'objectivité des réponses (139).

4.2.2. Les questionnaires patients

Les questionnaires complétés directement par les patients impliquent une certaine objectivité de leur part vis-à-vis de leur prise médicamenteuse. Les questions doivent être les plus neutres possibles, et les questionnaires adaptés aux différentes pathologies (139).

Les questionnaires remplis directement par les patients seraient moins fiables qu'un entretien clinique correctement mené (148,166).

4.2.3. Le contrôle des renouvellements d'ordonnances

Le contrôle des renouvellements d'ordonnances nécessite une étroite collaboration entre médecins et pharmaciens. En revanche, cette méthode reflète uniquement le paramètre « achat du médicament prescrit », rien ne garantit son administration (139).

4.2.4. Le comptage des comprimés

Cette méthode à priori simple, présente cependant certains inconvénients. En effet, elle peut compromettre la relation du médecin avec le patient en installant un climat de suspicion, le patient voyant sa parole mise en doute (139). De plus, cette méthode manque de fiabilité puisqu'il n'y a aucune garantie que les comprimés retirés du conditionnement aient été réellement consommés par le patient (148,214).

4.2.5. Les piluliers électroniques

Le *Medication Event Monitoring System* (MEMS) utilise un pilulier électronique capable d'enregistrer toute ouverture ou fermeture du dispositif ainsi que les jours et heures de survenue. Cette méthode paraît idéale mais elle rend difficile la simulation à plus long terme d'une bonne observance (148,176,177). Ce système permet toutefois de mesurer le délai moyen entre les ouvertures successives du pilulier. Il renseigne également sur le respect des horaires et le nombre moyen de prises oubliées, retardées ou anticipées. C'est une méthode coûteuse mais intéressante. Elle est à réserver pour l'instant à la recherche clinique (148,215). En revanche, les piluliers électroniques ont pour inconvénients de ne pas renseigner sur la véritable prise (l'ouverture du pilulier n'étant pas synonyme d'ingestion du médicament) et d'être inadaptés aux traitements multiples (139).

Aucune de ces méthodes permettant de mesurer l'observance médicamenteuse n'est totalement précise et il a été montré que les taux de concordance entre ces différentes méthodes sont relativement bas (214). L'utilisation préférentielle d'une technique par rapport à une autre dépend surtout du contexte (139). Cependant, l'évaluation reste la méthode la plus facile à mettre en œuvre et la moins coûteuse tandis que les dosages biologiques sont plus objectifs mais également moins précis et plus onéreux.

En pratique, devant l'absence de méthode de référence de mesure de l'observance, plusieurs auteurs ont suggéré de conjuguer différentes méthodes d'évaluation (148).

5. L'ECHELLE MARS

5.1. DEVELOPPEMENT DE LA MARS

L'échelle Medication Adherence Rating Scale (MARS) est une méthode de mesure de l'observance médicamenteuse. C'est un questionnaire complété directement par le patient. Cette échelle est actuellement utilisée dans les dix Centres Experts pour les Troubles Bipolaires en France. Elle a été développée à partir de deux échelles préexistantes composées respectivement de trente et quatre items : le Drug Attitude Inventory (DAI) et le Medication Adherence Questionnaire (MAQ) (216).

5.1.1. DAI : Drug Attitude Inventory

En psychiatrie, l'outil le plus fréquemment utilisé pour mesurer l'observance médicamenteuse est l'échelle Drug Attitude Inventory développée par Hogan et al en 1983 (217). Il s'agit d'un questionnaire composé de trente items testé sur un échantillon de 162 patients schizophrènes. Le questionnaire a ensuite été validé en regroupant arbitrairement des sujets observants et non observants en fonction de l'évaluation des patients faite par les thérapeutes. Hogan et al ont conclu que 68 % de leur échantillon avait été correctement classés comme observants ou non observants en utilisant leurs réponses au questionnaire.

Cependant, plusieurs points peuvent être discutés (218). Tout d'abord, la validation de l'échelle est uniquement basée sur le jugement des thérapeutes alors qu'il a été montré que ceux-ci ont tendance à surestimer l'observance (214). D'autre part, le classement arbitraire des patients comme observants ou non ne prend pas en compte la nature complexe de l'observance médicamenteuse qui n'est pas un phénomène de tout-ou-rien (219). Enfin, le DAI mesure plus l'attitude des patients face à leurs traitements que leur compliance ; cela peut compromettre la validité conceptuelle de cette mesure. Prises ensemble, ces critiques remettent en question la validité de cette mesure, car aucune preuve objective ne permet de penser qu'elle ait une validité conceptuelle.

5.1.2. MAQ : Medication Adherence Questionnaire

Un second questionnaire, le Medication Adherence Questionnaire (MAQ), a été développé par Morisky et al en 1986 (220). Celui-ci a été testé sur un échantillon randomisé de 400 patients traités pour une hypertension artérielle. Ce questionnaire comprend quatre items relatifs au comportement du patient vis-à-vis de la prise de médicaments. La validité de la MAQ a été établie via un follow-up de 5 ans, au bout duquel la pression artérielle et la compliance ont été remesurées et comparées aux données initiales. Ces comparaisons ont montré une corrélation significative positive entre le MAQ et le contrôle de la pression artérielle. Ces résultats appuient la validité de cette échelle.

5.1.3. MARS : Medication Adherence Rating Scale

En 1999, Thompson et al (218) ont souhaité développer un questionnaire visant à mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients atteints de pathologies psychiatriques : schizophrénie, troubles bipolaires, dépression, troubles schizoaffectifs et autres psychoses. Un échantillon composé de 66 patients souffrants de psychoses ont rempli un questionnaire intitulé « Enquête médicaments ». Celui-ci comprend les questions du DAI (217) et du MAQ (221). Celles-ci ont été codées de manière à ce que des scores de 0 et 1 indiquent respectivement une non-compliance et compliance. D'autre part, quand cela était possible, des résultats sanguins pour les patients traités par stabilisants de l'humeur ont été obtenus (n = 17) et une évaluation du comportement des patients vis-à-vis de leurs traitements a été réalisée par les soignants en utilisant l'échelle de Hogan et al (217).

Les questionnaires DAI et MAQ ont ensuite été combinés. Après analyse, certains items ont été retirés car redondants ou insuffisamment consistants. L'échelle finale, intitulée MARS pour Medication Adherence Rating Scale, est composée de 10 items nécessitant une réponse par « oui » ou par « non ». Trois facteurs ont été identifiés : « comportement d'adhésion aux médicaments » (items 1 à 4), « attitude envers la prise de médicaments » (items 5 à 8) et « effets secondaires et attitudes négatives face aux médicaments psychotropes » (items 9 et 10). Le résultat peut aller de zéro (pas d'observance) à dix (observance parfaite). Une corrélation significative a été mise en évidence entre l'échelle MARS et les autres méthodes d'auto-évaluation de l'observance ; celle-ci est plus importante entre la MARS et le MAQ qu'entre la MARS et le DAI. A l'inverse, l'évaluation des soignants n'a pas montré de lien avec les résultats de la MARS mais a montré une corrélation positive plus forte avec les résultats sanguins que le MAQ et une corrélation plus faible que le DAI.

Cette étude a conclu que la MARS représentait un outil valide et fiable pour estimer l'observance. De plus, elle présente une meilleure validité que la DAI traditionnellement utilisée pour mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients atteints d'une pathologie psychiatrique. L'atout principal de cette échelle est sa facilité d'utilisation et d'interprétation à la fois cliniquement et dans un cadre de recherche. Un des autres avantages de la MARS est que le résultat n'est pas du type tout-ou-rien. Par exemple, un patient qui oublie parfois de prendre ses médicaments sera défini plus observant que celui qui refuse activement de prendre son traitement. Ainsi, un score de un indiquerait une faible compliance, tandis qu'un score de neuf suggérerait une meilleure observance.

Cette nouvelle échelle permettrait également de surmonter certaines difficultés associées aux autres techniques, qui sont généralement plus coûteuses en termes de temps et d'argent, sans pour autant être plus fiables (206,207,210). Elle peut être utilisée dans n'importe quel cadre clinique. Elle est simple et rapide d'utilisation puisqu'elle ne contient que dix questions qui requièrent une réponse par « oui » ou par « non ». Elle a le potentiel d'être utilisée par les cliniciens pour améliorer l'observance médicamenteuse puisqu'elle indique à la fois, les comportements problématiques avec les questions de la MAQ et à la fois les attitudes vis-à-vis des traitements, via les items de la DAI. Elle peut également être utilisée dans le cadre d'études examinant les facteurs influençant l'observance médicamenteuse chez les patients souffrant de troubles psychiatriques.

Cependant, ces résultats suggèrent d'autres études futures. Tout d'abord, la MARS nécessiterait d'être validée parmi un échantillon plus important de patients souffrant de pathologies psychiatriques. D'autre part, ce nouvel outil mériterait d'être appliqué dans des études plus approfondies sur les facteurs liés à l'observance, comme par exemple le lien entre compliance et sévérité des symptômes, et effets secondaires des médicaments.

5.2. VALIDATION DE LA MARS

Plusieurs études ont été menées dans différents pays afin d'étayer la fiabilité et la validité de l'échelle MARS, chez des patients atteints de pathologies psychiatriques : schizophrénie, troubles bipolaires, troubles schizo-affectifs.

En 2007, Fialko et al (216) ont réalisé une étude dont les objectifs étaient de fournir des données pour la MARS et d'examiner sa fiabilité et sa validité parmi un large échantillon de patients. L'échantillon était composé de 277 patients atteints de psychose : schizophrénie, trouble schizo-affectif et trouble délirant. Chaque individu a d'une part, complété la MARS, et d'autre part rencontré un professionnel de santé qui a évalué son implication dans les services de santé mentale grâce à un instrument à onze items spécialement conçu. Le score moyen de la MARS obtenu pour les 277 patients est de six. Les trois mêmes facteurs que Thompson et al (218) ont été identifiés : « comportement d'adhésion aux médicaments », « attitude envers la prise de médicaments » et « effets secondaires et attitudes négatives face aux médicaments psychotropes ». Le score MARS total a une corrélation basse mais statistiquement significative avec la compliance évaluée par le professionnel de santé. L'analyse a été répétée avec les scores MARS de chacun des trois facteurs identifiés. Le score total du premier facteur (items 1 à 4) a une corrélation basse et les scores totaux des

deux autres facteurs n'ont aucune corrélation significative avec la compliance évaluée par le professionnel de santé. Ces résultats suggèrent que la preuve apportée par Thompson et al (218) pour la validité de l'échelle MARS comme mesure de l'observance médicamenteuse doit être traitée avec prudence.

5.3. ETUDES MENEES AVEC L'ECHELLE MARS

L'échelle MARS (annexe 14) est principalement utilisée dans le domaine de la psychiatrie. Plusieurs études ont été menées dans différents pays grâce à cette échelle chez des patients atteints de troubles bipolaires, de schizophrénie, de troubles schizo-affectifs ou d'autres pathologies psychiatriques afin d'évaluer leur observance médicamenteuse.

En 2007, une étude menée au Brésil parmi 106 patients atteints de troubles bipolaires, traités par lithium, et bénéficiant d'une éducation et d'une surveillance accrue, avait pour objectif de déterminer le degré d'observance de ces patients ainsi que les raisons et les conséquences de la non-observance (184). Les patients ont tous complété la MARS, ainsi que les questionnaires LAQ et LKT, et des dosages de la lithiémie plasmatique et érythrocytaire ont été réalisés. Dans cette étude, 86 % des patients étaient observants au lithium, selon les dosages plasmatiques. Le questionnaire LKT retrouve une observance de 84 %, semblable au taux obtenu avec les dosages sanguins tandis que le LAQ et la MARS donnent des taux d'observance inférieurs (60 % et 71 % respectivement). Concernant la MARS, les auteurs suggèrent que cette différence pourrait être due au fait que ce questionnaire ne précise pas spécifiquement la période concernée par la prise des médicaments. Il faudrait, selon eux, définir un délai comme la semaine ou le mois précédent le remplissage du questionnaire car à mesure que l'humeur du patient bipolaire oscille, son observance oscille également.

Par la suite, en 2012, Jaeger et al (222) ont cherché à dégager différents profils d'observance médicamenteuse parmi une cohorte de 371 patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs. Cinq profils différents ont pu être identifiés : « observance modérée », « interruptions critiques », « bonne observance », « insouciance et oublis » et « sceptiques observants ». Au départ, de nombreuses variables différaient entre ces classes. Après un suivi de six mois, les données continuaient de montrer des contingences entre l'appartenance à chacune des différentes classes et les symptômes, le fonctionnement, le comportement, le maintien du traitement et les ré-hospitalisations des patients. Cette méthode permet donc de donner une vision plus complète de l'observance au-delà des

informations fournies par le seul score de la MARS. Les classes « interruptions critiques » et « bonne observance » se situent, bien entendu, aux deux extrémités de l'échelle. Cependant, les trois autres groupes ont montré des différences significatives qui auraient été indiscernables si les patients avaient été uniquement évalués par leur score MARS. Les auteurs mettent en lumière que ce défaut conceptuel de l'échelle MARS, c'est-à-dire confondre les aspects expérience et attitude dans un seul et même score, peut être surmonté en s'intéressant à la manière dont ces aspects co-apparaissent selon les profils de réponses.

Une étude menée en 2013 au Nigéria parmi 250 patients atteints de diverses pathologies psychiatriques consultant en ambulatoire visait à déterminer le niveau d'observance des patients traités par psychotropes, grâce à l'échelle MARS, et de dégager des facteurs pouvant l'influencer (223). Le taux d'observance retrouvé aux traitements psychotropes est de 63,6 % et les facteurs pouvant significativement l'influencer sont : le montant dépensé par visite à la clinique, la perception du support social, la consommation d'alcool, la présence d'effets indésirables dus aux traitements, le déni de la maladie et l'utilisation de médecine traditionnelle.

L'échelle MARS a également été adaptée au Brésil en 2014 (224), bien que déjà utilisée dans ce pays par Rosa et al dans une étude précédente (184). Elle a été traduite puis testée parmi un échantillon de trente patients atteints de pathologies psychiatriques dont 13,1 % d'entre eux souffraient de troubles bipolaires. Les auteurs concluent que leur version est équivalente à l'originale mais que, cependant, des études supplémentaires doivent être réalisées pour évaluer la fiabilité et la validité de l'échelle afin qu'elle puisse être utilisée dans des études dont les résultats seront comparés avec ceux d'autres études internationales.

L'échelle MARS a été utilisée dans une étude tunisienne parmi un échantillon de 50 patients bipolaires afin de déterminer les facteurs influençant l'observance médicamenteuse. Différents facteurs ont pu être identifiés et les auteurs n'ont pas discuté la validité de cette échelle (111).

La première et seule étude française, du moins à notre connaissance, a été menée en 2016 par Zemmour et al (225). Son objectif était d'évaluer les propriétés psychométriques de l'échelle MARS chez une population composée de 353 patients schizophrènes et sans-abri. La structure de l'échelle décomposée en trois facteurs a, une fois de plus, été confirmée dans cette étude et la validité externe a été considérée comme satisfaisante. Les scores de la MARS aux deux premiers facteurs (« comportement d'adhésion aux médicaments » et « attitudes envers la prise de médicaments ») sont modérément corrélés à l'observance mesurée par les cliniciens. Les associations significatives avec la symptomatologie

psychotique, la qualité de vie, l'acceptation de la maladie et le nombre de traitements psychotropes ont montré une validité discriminante satisfaisante. Les auteurs précisent cependant que la validité et la fiabilité de cette échelle pourrait être améliorée en ajoutant des options de réponses supplémentaires ou des items plus pertinents pour une population sans-abri.

L'étude la plus récente date de 2018 et a été menée par Owie et al. (226) au Nigéria parmi une cohorte de 230 patients atteints de schizophrénie et consultant en ambulatoire. Ses objectifs étaient d'évaluer les données psychométriques de la MARS ainsi que l'observance médicamenteuse des patients schizophrènes dans un milieu non-occidental, grâce à cet outil. Le score moyen obtenu à la MARS était de 3,92. Les patients présentant un épisode psychotique lors de l'évaluation étaient significativement moins observants et les patients traités par antipsychotiques de longue durée d'action seuls ou en association ont également montré une observance significativement plus faible. D'autre part, cette étude a confirmé que la MARS constituait un instrument multidimensionnel permettant d'évaluer l'observance médicamenteuse chez des patients schizophrènes et a divisé cette échelle en trois facteurs, cohérents avec ceux retrouvés dans les études précédentes. Cependant, elle n'a pas démontré de forte validité externe car ses associations avec l'état psychotique actuel, la sévérité de la pathologie et la compréhension des patients, de même que la voie d'administration et le dosage des traitements étaient faiblement, bien que statistiquement significatives. D'autre part, bien que l'étude ait confirmé la structure de l'échelle en trois facteurs, les auteurs ont suggéré une structure en deux ou cinq facteurs. Selon eux, la validité de l'échelle MARS devrait être testée de manière objective, par exemple, grâce à des dosages sanguins, car les auto-évaluations tendent généralement à surestimer l'observance médicamenteuse.

6. OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS BIPOLAIRES

La prévalence de l'observance médicamenteuse dépend de la méthode de mesure utilisée ainsi que des caractéristiques des patients. Ceci explique probablement la variation importante du taux d'observance retrouvée dans beaucoup de pathologies. Cependant, chez les patients bipolaires, le taux de non-observance majoritairement rapporté est d'environ 50 % (227–230). Les résultats d'une étude menée parmi 2 000 psychiatres, basés dans huit

pays européens différents, ont montré que 57 % des patients étaient non-observants ou partiellement observants (231).

Dans la plupart des études, les patients sont séparés en deux catégories : observants et non-observants, bien que les critères pour effectuer cette séparation varient. Par exemple, Hong définit les patients comme observants s'ils prennent au moins 50 % de leurs médicaments (202) alors que d'autres études considèrent les patients comme non-observants s'ils manquent au moins 20 % de leur traitement complet sur une période donnée (232).

L'observance médicamenteuse peut également être investiguée grâce au Medication Possession Ratio (MPR) basé sur la quantité de médicaments rapportés par les patients dans les pharmacies. Cette méthode a tendance à surestimer l'observance puisqu'un comprimé non rapporté à la pharmacie ne signifie pas forcément qu'il a été ingéré par le patient. En 2007, Sajatovic et al ont utilisé le MPR aux Etats-Unis en examinant un registre de patients afin de déterminer l'observance médicamenteuse des patients bipolaires aux traitements par lithium et autres stabilisants de l'humeur. Ils ont obtenu un MPR inférieur à 0,50. Les patients ont été divisés en trois groupes en fonction de leur observance : non-observants (MPR < 0,50 ; 54 % des patients), partiellement observants (MPR 0,50 à 0,80 ; 24 %) et observants (MPR > 0,80 ; 21 %) (143,229). Dans une étude plus ancienne, Scott et Pope ont interrogé 98 patients présentant des troubles affectifs et traités par stabilisants de l'humeur (lithium, carbamazépine ou valproate de sodium). La majorité des patients présentait un trouble bipolaire (n = 78) et les patients restants avaient un diagnostic de trouble dépressif majeur (n = 20). Environ la moitié des patients ont rapporté une non-observance, à différents degrés, durant les deux dernières années et presque un tiers des patients ont déclaré avoir oublié au moins 30 % de leurs médicaments prescrits durant le mois passé. Une observance partielle et des taux plasmatiques subthérapeutiques ont été les facteurs prédictifs les plus significatifs d'hospitalisation dans les dix-huit mois suivants. Etonnamment, il y avait une faible corrélation entre l'évaluation subjective de l'observance et les mesures objectives grâce aux dosages plasmatiques (143,228).

Une étude observationnelle d'une durée de six ans, menée aux Etats-Unis chez 1 594 patients âgés de 15 ans et plus et traités par lithium, a suggéré que la durée moyenne d'observance continue au lithium est de 72 jours (233). Une étude danoise plus récente a retrouvé une période de 181 jours avant que le lithium ne soit arrêté (143,144).

Le taux de patients bipolaires non observants est variable selon les études. Une étude menée dans quatorze pays européens parmi plus de 1 800 patients bipolaires retrouve un taux de non-observance de 23,4 % (234). Ce taux est supérieur dans une étude espagnole

puisque 32 % des 150 patients bipolaires de type 1 présentaient une mauvaise observance (235). Une autre étude menée en Espagne a montré, quant à elle, que 69 % des 303 patients atteints de trouble bipolaire présentaient une observance médicamenteuse suboptimale (6). Une étude tunisienne rapporte une proportion de patients non observants encore plus élevée, de l'ordre de 80 %, parmi un échantillon de 50 patients bipolaires (111).

Compte-tenu de la haute prévalence de la non-observance dans le trouble bipolaire et des conséquences associées, il est important que les cliniciens, de manière routinière et sans porter de jugement, interrogent les patients durant les consultations afin d'évaluer leur observance médicamenteuse (143,169).

7. IMPACT DES COMORBIDITES ADDICTIVES SUR L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS BIPOLAIRES

Les comorbidités addictives étant fréquentes chez les patients bipolaires, de multiples études ont montré une association entre la non-observance médicamenteuse et la consommation de SPA (143). Une récente revue de la littérature cherchant à identifier les raisons de la non-observance médicamenteuse chez les patients atteints de pathologies psychiatriques sévères retrouve la consommation de substances en deuxième position (236).

Une étude a montré que l'observance médicamenteuse est significativement moins bonne chez les patients bipolaires qui ont des comorbidités addictives actuelles par rapport à ceux qui ont des comorbidités addictives passées ou aucun antécédent d'addiction (237).

Une étude espagnole a retrouvé une prévalence plus importante d'abus et de dépendance de substances (alcool, cocaïne et cannabis) chez les patients bipolaires présentant une faible observance médicamenteuse (6). Une autre étude menée chez 115 patients bipolaires rapporte des taux d'observance médicamenteuse aux stabilisants de l'humeur et au lithium inférieurs chez les patients présentant des comorbidités addictives (respectivement 65,5 % *versus* 82,5 % et 65,9 % *versus* 85 %) (238). Une étude européenne menée chez plus de 1 800 patients bipolaires montre que la consommation de cannabis durant la phase aiguë est le facteur le plus significativement associé à la non-observance durant la phase de maintenance. D'autre part, la consommation d'alcool ou de substances autres que le cannabis durant l'étude est significativement plus importante chez les patients non observants par rapport aux patients ayant une bonne observance médicamenteuse

(234). Une autre étude menée chez 71 adolescents hospitalisés après un premier épisode maniaque ou mixte montre qu'aucun des adolescents présentant un trouble de l'utilisation de l'alcool n'était observant au traitement (239). Une étude norvégienne montre également que la consommation d'alcool ou de substances illicites incluant le cannabis est significativement plus élevée chez les patients partiellement observants ou non observants par rapport aux patients très observants (240). Une étude menée parmi un échantillon de vingt patients bipolaires non observants confirme ces résultats car 65 % d'entre eux présentent un TUS (241). Une étude américaine menée parmi 429 patients bipolaires décrit elle aussi, la dépendance à l'alcool comme étant le facteur le plus associé à la non-observance médicamenteuse (242).

L'association entre la non-observance et la consommation de SPA est complexe, avec différentes causes possibles. Par exemple, une mauvaise observance médicamenteuse aux traitements stabilisants de l'humeur peut entraîner des rechutes ayant pour conséquence une altération de l'état mental des patients pouvant elle-même les pousser à consommer des substances afin d'alléger les symptômes (« automédication »), afin d'augmenter leur impulsivité ou leur insouciance (durant un épisode maniaque par exemple) ou afin d'échapper temporairement au stress d'une maladie chronique (143,236). La consommation de substances peut elle-même déstabiliser les patients sur le plan psychique et ainsi mener à une non-observance. Une autre possibilité est que la consommation de SPA peut provoquer un mode de vie chaotique chez ces patients rendant la prise régulière de traitements difficile (143).

La consommation de SPA est un facteur de risque clairement établi de mauvaise observance médicamenteuse chez les patients bipolaires. Les comorbidités addictives doivent donc alerter les cliniciens afin de mettre en place une stratégie d'amélioration de l'observance adaptée à chaque patient (236).

PARTIE IV : UNE ETUDE MENEES AU CENTRE EXPERT POUR LES TROUBLES BIPOLAIRES DE NANCY

1. OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail est de définir la proportion de patients atteints de trouble bipolaire présentant des comorbidités addictives et de déterminer si la présence d'addictions a un impact sur l'observance médicamenteuse de ces patients.

L'objectif secondaire de cette étude est de mettre en évidence d'éventuels facteurs prédictifs d'une bonne ou mauvaise observance médicamenteuse chez les patients bipolaires présentant des comorbidités addictives. Le but est donc d'évaluer si les facteurs suivants sont liés ou non à la présence des comorbidités addictives chez les patients bipolaires et de déterminer s'ils ont un impact sur leur observance :

- La chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions.
- La labilité émotionnelle à la première visite au CEBP.
- La thymie à la première visite au CEBP : euthymie, manie et dépression.
- Le nombre d'épisodes thymiques au cours de la vie (maniaques et dépressifs).

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. EXTRACTION DES DONNEES

Afin d'extraire les données de la file active de patients du Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy, une requête a été effectuée dans le logiciel eBipolar, utilisé au CEBP pour le recueil des informations. Les données de tous les patients ayant consulté au moins une fois depuis la création du CEBP le 24 février 2009 jusqu'au 31 décembre 2018 ont été recueillies.

Les variables extraites sont les suivantes :

- Sexe.
- Age.
- Statut marital.
- Statut professionnel.
- Source principale de revenus.
- Logement principal.
- Mode de vie.
- Date de diagnostic du trouble bipolaire.
- Type de trouble bipolaire.
- Polarité du premier épisode.
- Age au premier épisode.
- Nombre d'épisodes dépressifs majeurs.
- Nombre d'épisodes maniaques.
- Nombre d'épisodes hypomaniaques.
- Nombre d'épisodes mixtes.
- Présence d'un trouble dû à l'utilisation d'une substance psychoactive :
 - Alcool
 - Cannabis
 - Benzodiazépines
 - Stimulants
 - Opiacés
 - Cocaïne
 - Hallucinogènes
- Age de début du trouble dû à l'utilisation d'une SPA.
- Score MATHyS total
 - Score MATHyS « émotions »
 - Score MATHyS « cognition »
 - Score MATHyS « perception »
 - Score MATHyS « motivation »
 - Score MATHyS « social »
- Score YMRS.
- Score MADRS.
- Score MARS.

Un diagnostic de trouble bipolaire constituait le seul critère d'inclusion des patients dans cette étude.

2.2. ANALYSES STATISTIQUES

Les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel R CRAN, version R-3.4.3 (243).

Pour débiter, nous nous sommes intéressés au lien entre l'observance médicamenteuse, grâce au score MARS, et la présence ou l'absence de comorbidités addictives chez les patients bipolaires. Pour cela, nous avons réalisé un test de Student pour comparer l'observance médicamenteuse en fonction de la présence ou de l'absence d'addictions. Puis, nous avons fait, grâce à un second test de Student, une comparaison du score MARS en fonction du nombre de substances consommées (une SPA *versus* deux SPA ou plus). Enfin, nous avons effectué à nouveau trois tests de Student afin de comparer le score MARS des patients consommant chacune des trois SPA suivantes : alcool, cannabis et benzodiazépines, *versus* celui des patients ne consommant pas chacune de ces trois substances. Pour terminer, nous avons réalisé une régression linéaire avec comme prédicteurs les trois substances (alcool, cannabis et benzodiazépines) et comme variable indépendante le score MARS afin de déterminer l'impact de chacune de ces SPA sur l'observance médicamenteuse.

Nous avons ensuite cherché à déterminer si la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions avait un effet sur l'observance médicamenteuse en comparant le score MARS des patients chez qui le trouble bipolaire est apparu en premier à celui des patients ayant d'abord développé une addiction, grâce à une analyse de variances (ANOVA).

Puis, nous avons étudié le lien entre les addictions et la labilité émotionnelle. Pour ce faire, nous avons utilisé la sous-dimension « émotions » de l'échelle MATHyS car elle est davantage représentative de l'état émotionnel des patients que le score total de la MATHyS. Nous avons donc effectué un test de Student afin de comparer le score « émotions » de l'échelle MATHyS des patients présentant des addictions, à celui des patients n'en présentant pas. Nous avons ensuite réalisé une régression linéaire avec comme prédicteurs les trois SPA suivantes : alcool, cannabis et benzodiazépines et comme variable dépendante le score « émotions » de la MATHyS afin de déterminer la(es)quelle(s) d'entre elle(s) est

(sont) associée(s) à la labilité émotionnelle, chez les patients présentant des comorbidités addictives.

Par la suite, nous avons effectué un calcul de corrélation entre le score MARS et le score « émotions » de la MATHyS afin de déterminer l'effet de la labilité émotionnelle sur l'observance médicamenteuse.

Nous avons, ensuite, cherché à établir un lien entre la thymie et la présence de comorbidités addictives. La thymie est déterminée grâce aux scores obtenus aux échelles MADRS et YMRS, mesurant respectivement la dépression et la manie chez les patients bipolaires. Nous avons réalisé deux tests de Student afin de calculer les différences de moyennes de la MADRS et de la YMRS en fonction de la présence ou de l'absence de comorbidités addictives. Nous avons terminé par une régression linéaire avec comme prédicteurs les trois substances : alcool, cannabis et benzodiazépines, et comme variable dépendante la thymie.

Afin de compléter l'analyse de la thymie, nous avons étudié son impact sur l'observance médicamenteuse grâce à une ANOVA, avec le score MARS comme variable dépendante et la thymie (euthymie, manie et dépression) comme variable indépendante.

Pour terminer, nous nous intéressés au nombre d'épisodes thymiques passés des patients. Les épisodes maniaques, hypomaniaques et mixtes ont été regroupés. Nous avons d'une part, grâce à des tests de Student, comparé le nombre d'épisodes dépressifs majeurs et le nombre d'épisodes maniaques passés en fonction de la présence ou de l'absence d'addictions. D'autre part, nous avons cherché à déterminer leur impact sur l'observance médicamenteuse des patients grâce à une régression linéaire avec comme prédicteurs, le nombre d'épisodes thymiques passés (d'une part, le nombre d'épisodes dépressifs majeurs, et d'autre part, le nombre d'épisodes maniaques), et comme variable dépendante le score à l'échelle MARS.

3. RESULTATS

3.1. SELECTION DES PATIENTS

Grâce à la requête dans le logiciel eBipolar, les données de 299 patients constituant la file active du CEBP de Nancy ont pu être recueillies.

Parmi ces 299 patients, 259 ont un diagnostic de trouble bipolaire 1, 2 ou NOS. Quarante patients ayant un diagnostic autre ou un diagnostic non renseigné ont donc été exclus (tableau 1).

La classification des troubles bipolaires utilisée dans cette étude est celle du DSM-IV-TR car celle-ci était en vigueur lors de la création du CEBP. Les patients ont donc été diagnostiqués selon cette classification.

Tableau 1 : Diagnostics des patients issus de la requête eBipolar (n = 299)

Diagnostic	Effectif	Pourcentage
Trouble bipolaire 1	112	37 %
Trouble bipolaire 2	113	37,8 %
Trouble bipolaire NOS	34	11,4 %
Non renseigné	13	4,3 %
Trouble dépressif majeur	9	3 %
Trouble dépressif non spécifié	9	3 %
Trouble dysthymique	5	1,7 %
Trouble cyclothymique	3	1 %
Trouble de l'humeur induit par l'utilisation d'une substance	1	0,3 %
	299	100 %

L'échantillon à analyser est donc composé de 259 patients bipolaires de type 1, 2 ou NOS soit 86,2 % des cas issus de la requête initiale.

3.2. DESCRIPTION DE L'EFFECTIF SELECTIONNE

3.2.1. Caractéristiques socio-démographiques

L'effectif sélectionné, majoritairement féminin, est composé de 40 % d'hommes (n = 104) et de 60 % de femmes (n = 155). Le sex-ratio est de 1,49. Celui-ci diffère de celui habituellement retrouvé dans la littérature (environ 1) car les femmes consultent plus spontanément dans un centre expert que les hommes.

L'âge des patients lors de la première visite (V1) varie de 17 à 77 ans avec un âge moyen de 44 ans \pm 13,5 ans. Les classes d'âge les plus représentées sont les 40-49 ans (29,7 %) puis les 50-59 ans (22 %), aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La répartition des 259 patients en fonction de l'âge à la V1 est représentée dans la figure 6.

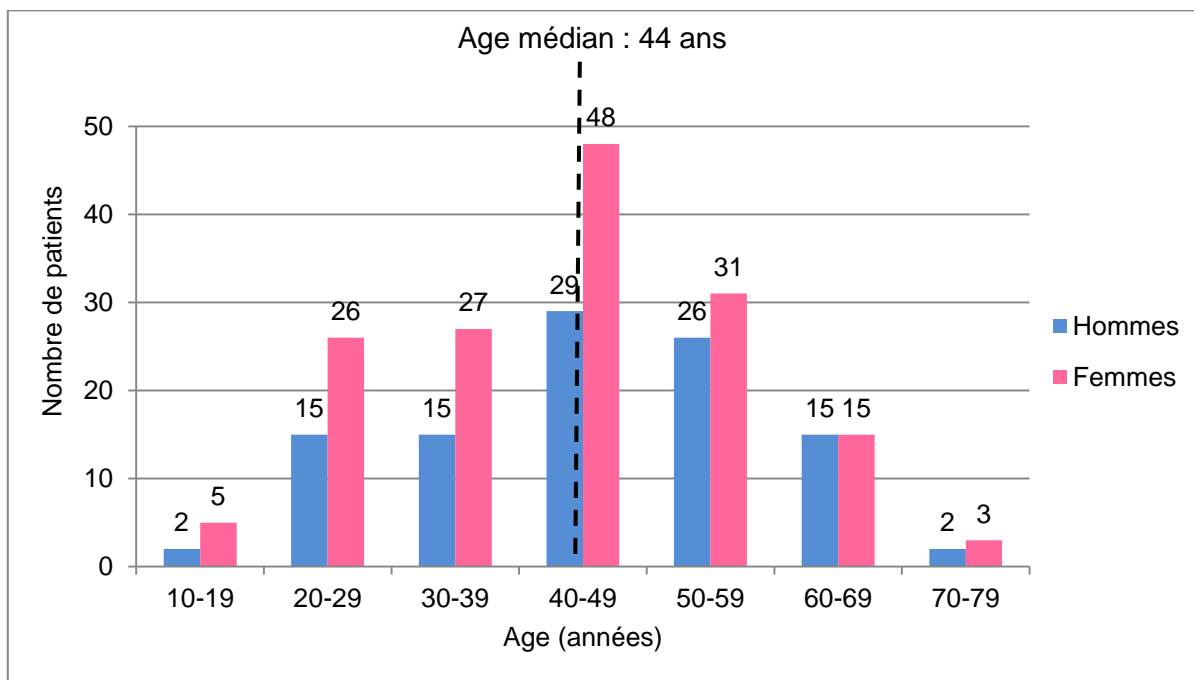


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'âge à la V1 (n = 259)

Concernant la situation personnelle des patients, 59,8 % d'entre eux sont en couple (mariés, pacsés ou concubins) (n = 155), 28,6 % sont célibataires (n = 74) et 11,2 % sont séparés ou divorcés (n = 29). Pour un patient, la situation maritale n'était pas renseignée.

D'un point de vue professionnel, 46,7 % des patients sont actifs (n = 121), 15,4 % sont sans emploi (n = 40), 13,9 % sont retraités (n = 36), 9,3 % sont pensionnés (n = 24), 7,7 % sont étudiants (n = 20) et 1,2 % d'entre eux sont au foyer (n = 3). Cinq pour cents des patients ont une situation professionnelle autre (n = 13) et celle-ci n'était pas renseignée pour deux patients.

Concernant la source principale de revenus des patients, il s'agit d'un salaire pour 47,1 % d'entre eux (n = 122), ce qui correspond, à un patient près, au nombre de patients étant actifs sur le plan professionnel. Des revenus « autres » sont perçus par 26,3 % des patients (n = 68). Dans une moindre mesure, 9,7 % d'entre eux perçoivent une pension d'invalidité (n = 25), 6,2 % touchent l'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH) (n = 16), 5 % touchent les allocations chômage (n = 13) et 0,8 % perçoivent le Revenu de Solidarité Active (RSA) (n = 2). Enfin, la source principale de revenus n'est pas renseignée pour 5 % des patients (n = 13).

Concernant le logement principal, 79,5 % des patients sont indépendants : 48,6 % sont propriétaires (n = 126) et 30,9 % sont locataires avec un loyer autofinancé (n = 80). Parallèlement, 11,2 % des patients vivent chez leurs parents (n = 29), 2,3 % d'entre eux sont locataires avec un loyer financé par un tiers (n = 6) et un patient dispose d'un logement thérapeutique. Enfin, 3,1 % des patients ont un logement autre (n = 8) et aucune information n'est disponible pour 3,5 % d'entre eux (n = 9).

Globalement, les patients de cette étude présentent une situation stable. Le profil qui se dégage de cette première analyse est une population en couple, active sur le plan professionnel avec un salaire fixe et un logement autofinancé.

3.2.2. Caractéristiques du trouble bipolaire

Parmi les 259 patients, 43,2 % d'entre eux présentent un trouble bipolaire de type 1 (TB1) (n = 112), 43,6 % un trouble bipolaire de type 2 (TB2) (n = 113) et 13,1 % un trouble bipolaire de type NOS (n = 34). Au sein de la cohorte, il y a une plus forte proportion de patients bipolaires de type 1 de sexe masculin que féminin. A l'inverse, parmi les patients bipolaires de type 2, la majorité d'entre eux est de sexe féminin (figure 7).

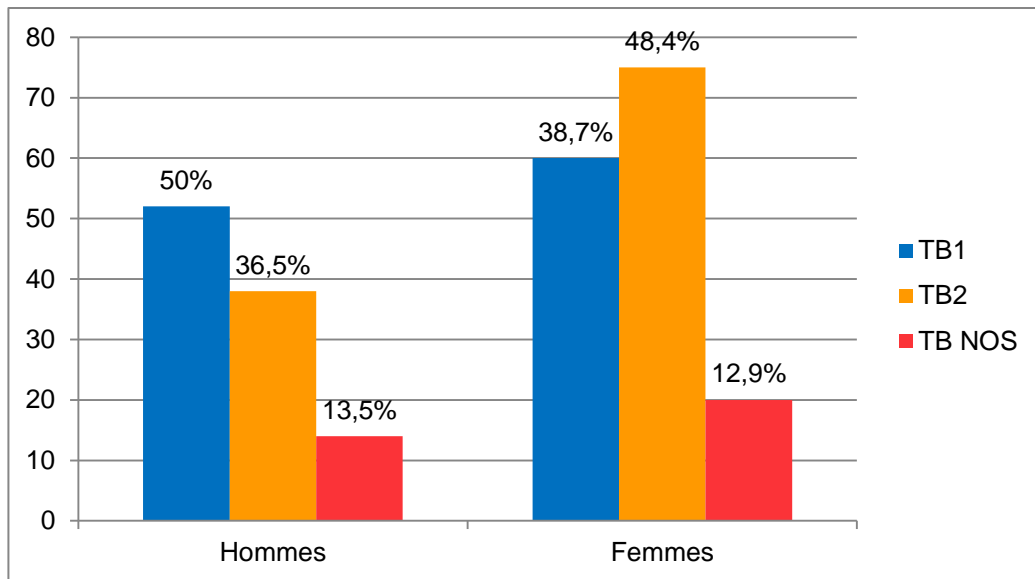


Figure 7 : Types de trouble bipolaire en fonction du sexe (n = 259)

L'âge de survenue du premier épisode est connu chez 98,4 % des patients (n = 255). L'âge moyen de survenue est de 26,8 ans tous types de troubles bipolaires confondus. Séparément, les âges moyens de survenue du premier épisode pour les différents types de trouble bipolaire sont les suivants :

- TB1 : 24,4 ± 9,4 ans.
- TB2 : 26,6 ± 10,6 ans.
- TB NOS : 27 ± 13,6 ans.

La polarité du premier épisode est dépressive pour 81,8 % des patients (n = 212), maniaque pour 8,9 % des patients (n = 23), hypomaniaque chez 6,2 % des patients (n = 16) et mixte chez 0,8 % des patients (n = 2). Elle n'était pas renseignée pour 3,2 % des patients (n = 6). La polarité du premier épisode selon le sexe et le type de trouble bipolaire est représentée en figures 8 et 9 respectivement.

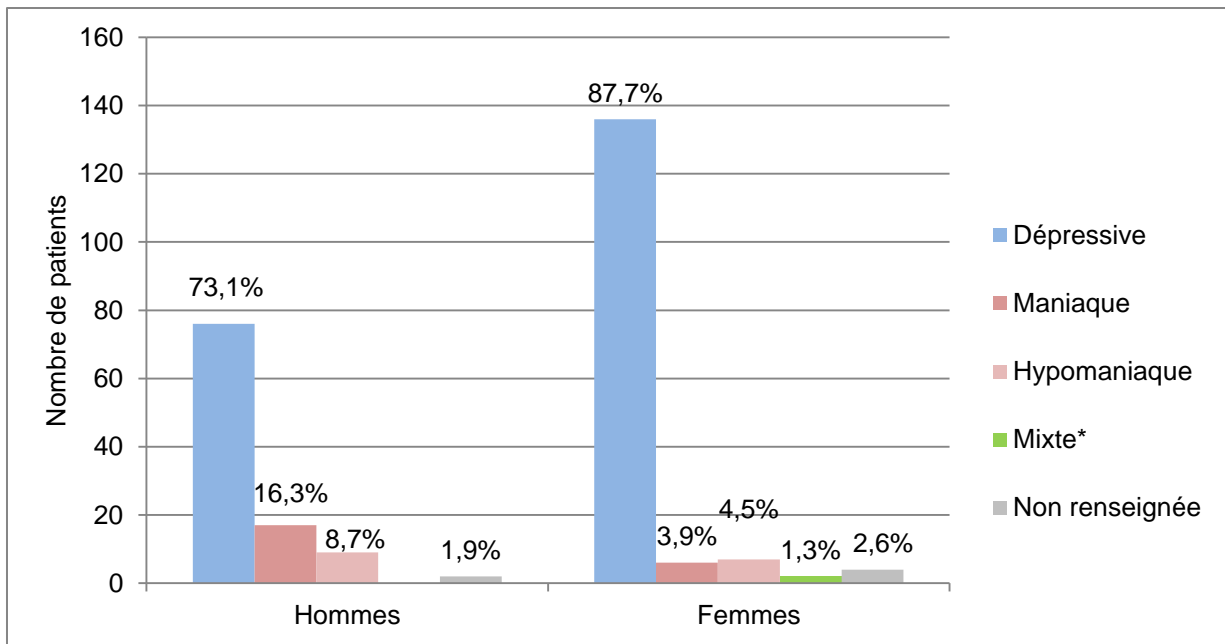


Figure 8 : Polarité du premier épisode en fonction du sexe (n = 259).

* La sous-représentativité des épisodes mixtes est due à la disparition de cette codification dans le DSM-5 depuis 2015.

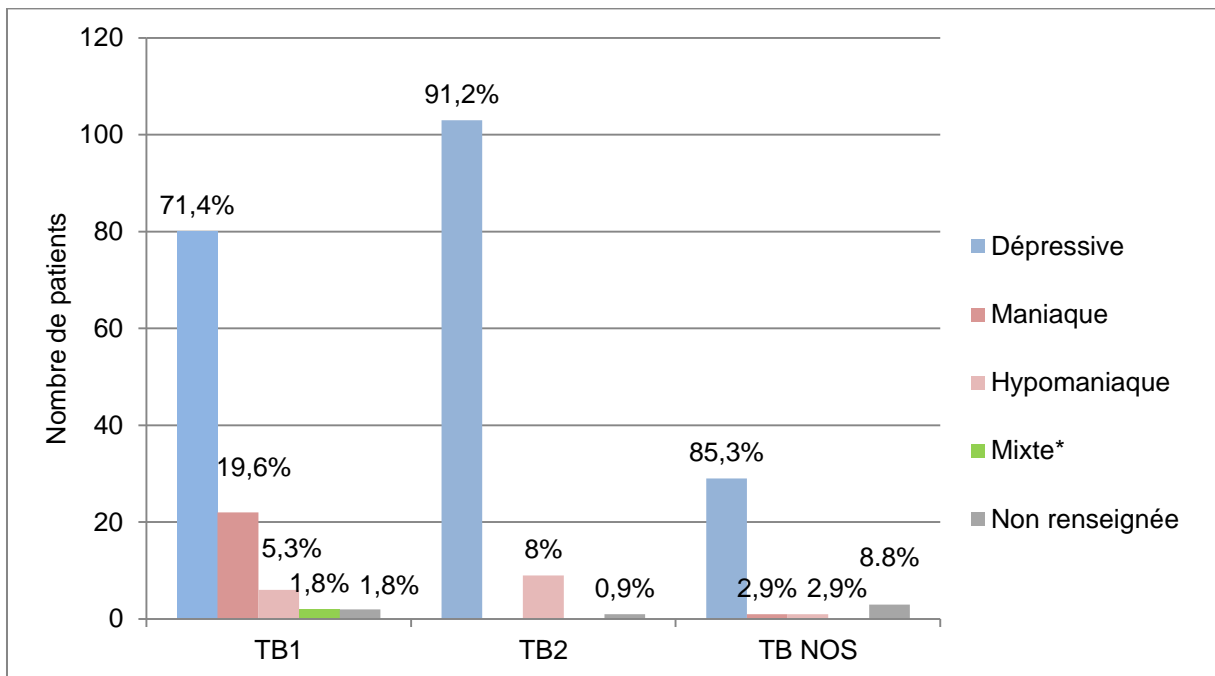


Figure 9 : Polarité du premier épisode selon le type de trouble bipolaire (n = 259)

* La sous-représentativité des épisodes mixtes est due à la disparition de cette codification dans le DSM-5 depuis 2015.

La polarité dominante du trouble bipolaire a ensuite été évaluée. Celle-ci a été déterminée en fonction du nombre d'épisodes dépressifs *versus* maniaques, hypomaniaques et mixtes présentés par le patient tout au long de sa vie. La polarité dominante est dépressive chez 42,1 % des patients (n = 109) et maniaque chez 21,2 % des patients (n = 55). Parallèlement, 15,4 % d'entre eux ne présentent pas de polarité dominante (n = 40). Enfin, celle-ci n'a pas pu être définie chez 21,2 % des patients (n = 55) car le nombre d'épisodes dépressifs, maniaques, mixtes et hypomaniaques n'a pas pu être renseigné par le patient. La polarité dominante en fonction du type de trouble bipolaire est représentée dans la figure 10. Quel que soit le type de trouble bipolaire, la majorité des patients présente une polarité dominante dépressive (36,6 % des patients ayant un TB1, 43,4 % des patients ayant un TB2 et 55,9 % des patients ayant un TB NOS).

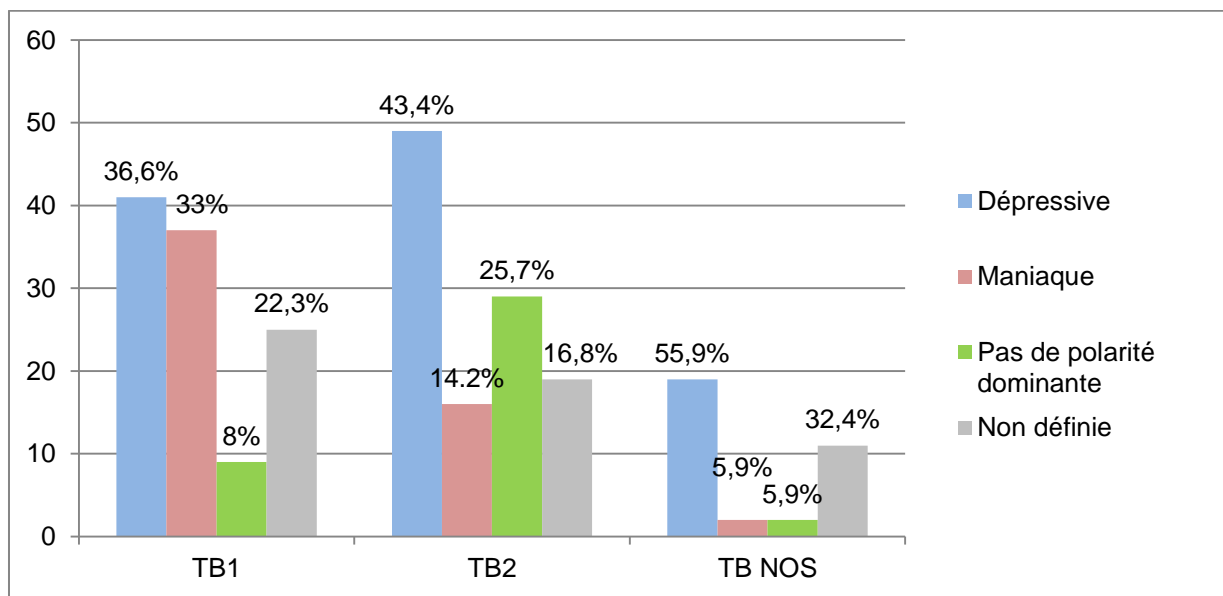


Figure 10 : Polarité dominante en fonction du type de trouble bipolaire (n = 259)

3.2.3. Caractéristiques des addictions

Concernant les addictions, les SPA recensées dans cette étude sont l'alcool, les substances illicites (cannabis, cocaïne, opiacés, hallucinogènes, stimulants) et les médicaments à potentiel addictogène (benzodiazépines notamment).

Parmi l'ensemble des 259 patients bipolaires, 33,6 % d'entre eux présentent des comorbidités addictives (n = 87) et 62,9 % n'en présentent aucune (n = 163). Les

informations n'étaient pas renseignées dans 3,5 % des cas (n = 9). Parmi ces 87 patients souffrant de comorbidités addictives, il y a autant d'hommes (n = 43) que de femmes (n = 44). Les comorbidités addictives en fonction du type de trouble bipolaire sont disponibles en figure 11.

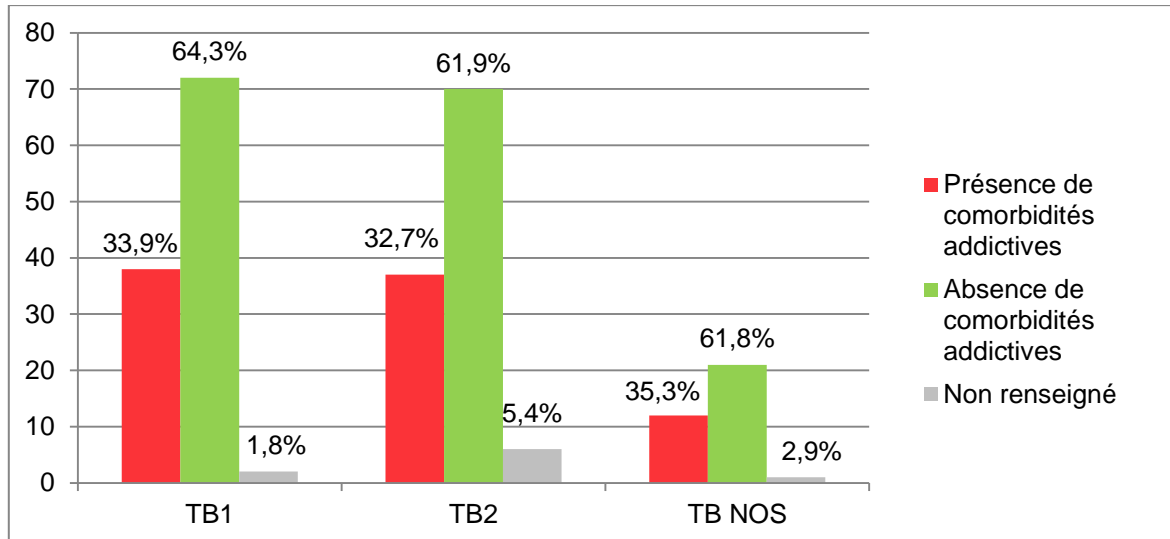


Figure 11 : Comorbidités addictives en fonction du type de trouble bipolaire (n = 259)

Le nombre de substances différentes consommées par patient varie de une à six (figure 12).

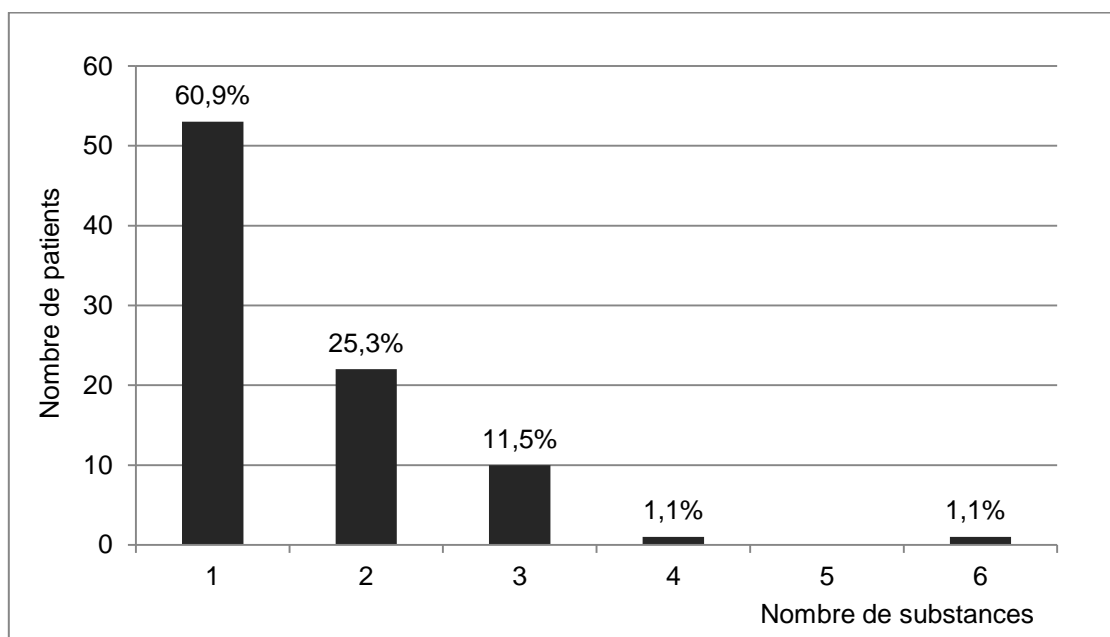


Figure 12 : Nombre de substances consommées par les patients présentant des comorbidités addictives (n = 87)

Les SPA les plus consommées sont l'alcool (50 %) suivi du cannabis (23 %) et des benzodiazépines (17 %). Puis dans une moindre mesure sont retrouvés la cocaïne (4 %), les hallucinogènes (3 %) ainsi que les opiacés, les stimulants et des SPA autres (1 % chacun).

Parmi, les 87 patients présentant des comorbidités addictives, presque 80 % d'entre eux consomment de l'alcool (n = 69), plus d'un tiers consomme du cannabis (n = 32) et 27,6 % consomment des benzodiazépines (n = 24) (figure 13).

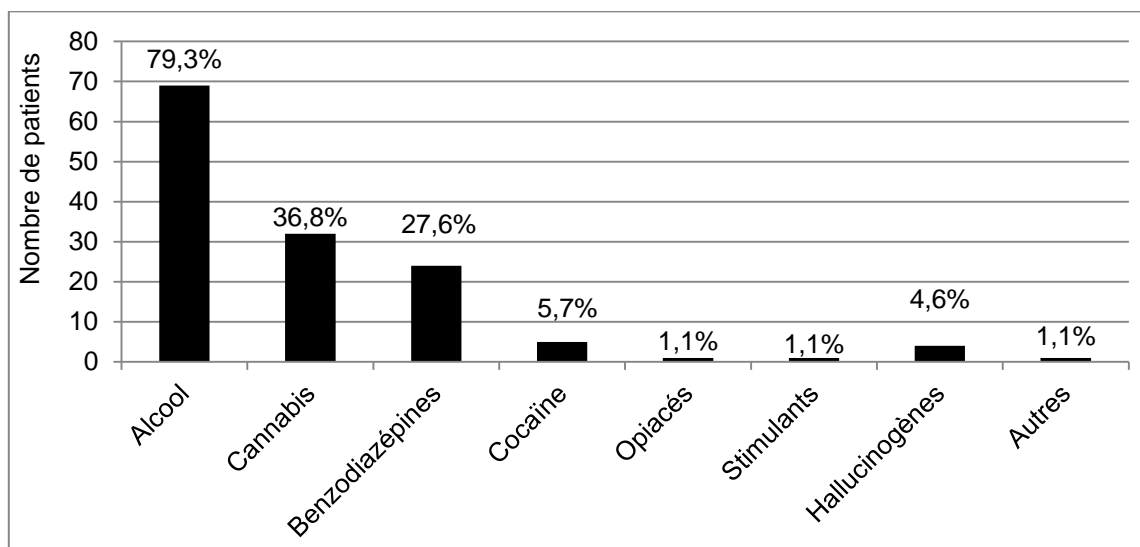


Figure 13 : Nombre de patients consommant chacune des SPA (n = 87)

Comme l'indique la figure 12, 53 patients consomment une seule SPA. Il s'agit de l'alcool pour 67,9 % d'entre eux (n = 36), du cannabis pour 22,6 % de ces patients (n = 12) et de benzodiazépines pour les 9,4 % restants (n = 5).

Les associations de deux SPA retrouvées chez 22 patients sont uniquement : alcool et benzodiazépines dans 55 % des cas (n = 12) et alcool et cannabis dans 45 % des cas (n = 10).

Concernant les associations de trois SPA retrouvées chez 11,5 % des patients (n = 10), la plus fréquente est l'association alcool, cannabis et benzodiazépines consommée par 50 % de ces patients (n = 5). Les autres associations de trois SPA retrouvées sont des cas isolés (figure 14).

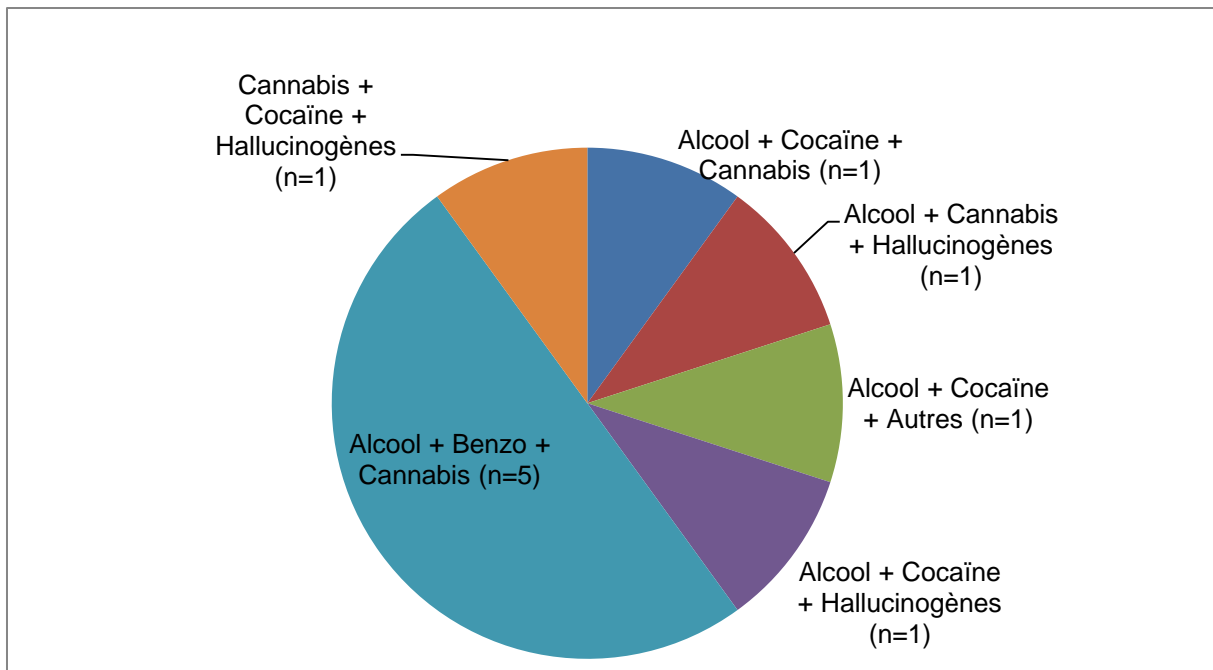


Figure 14 : Associations de trois SPA retrouvées (n = 10)

Parmi les 87 patients présentant des comorbidités addictives, l'âge de début des consommations est connu dans 90,8 % des cas (n = 79). Presque un patient sur deux a commencé à consommer avant l'âge de 20 ans (figure 15). L'âge moyen de début de consommation est de $25,1 \pm 11,9$ ans. Les âges moyens pour chacune des trois principales SPA retrouvées sont les suivants : $19,5 \pm 6,3$ ans pour le cannabis (n = 32), $27,4 \pm 9,7$ ans pour les benzodiazépines (n = 24) et $27,6 \pm 13$ ans pour l'alcool (n = 69).

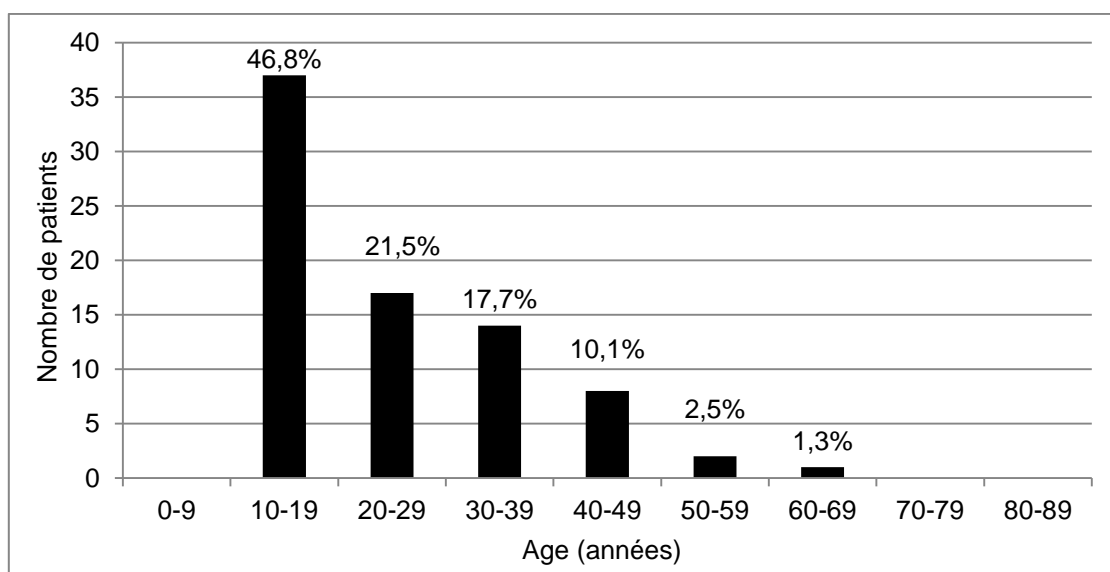


Figure 15 : Age de début de consommation de substances (n = 79)

3.2.4. Chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions

La chronologie d'apparition entre les comorbidités addictives et le trouble bipolaire a été évaluée. Les addictions sont apparues en premier chez 39,1 % des patients (n = 34) tandis que le premier épisode identifié du trouble bipolaire a eu lieu avant la survenue des comorbidités addictives chez 40,2 % des patients (n = 35). Enfin, les deux troubles sont apparus au même âge chez 10,3 % des patients (n = 9). Pour neuf patients, il a été impossible de définir la chronologie d'apparition car les informations n'étaient pas renseignées.

Cependant, ces données sont uniquement déclaratives. Il existe donc un biais d'attribution dû aux erreurs systématiquement commises par les patients lors qu'ils tentent de se remémorer leurs comportements.

3.2.5. Caractéristiques de l'humeur

L'humeur du patient à la première visite au CEBP est calculée grâce aux échelles MADRS et YMRS évaluant respectivement la dépression et la manie. Les résultats de ces échelles sont renseignés chez 56,8 % des patients de l'étude (n = 147).






Le score moyen obtenu pour la MADRS est de 10. Les scores observés varient de 0 à 36. Un score de 0 à 6, signifiant que le seuil de dépression n'est pas atteint, est retrouvé chez 40,8 % des patients (n = 60) et un score variant de 7 à 60 est retrouvé chez 59,2 % des patients (n = 87).

Le score moyen obtenu pour l'échelle YMRS est de 2,6. Les scores observés varient de 0 à 27. Un score inférieur à 11 évoquant une euthymie est retrouvé chez 96,6 % des patients (n = 142), un score compris entre 12 et 20 traduisant un épisode hypomaniaque est retrouvé chez 2,7 % des patients (n = 4) et un seul patient présente un score supérieur à 20, signifiant un épisode maniaque.

L'humeur générale des patients est déterminée en croisant les résultats de la MADRS et de la YMRS (tableau 2). Ainsi, seuls 38,8 % des patients sont euthymiques au moment de la première visite au CEBP (n = 57), 57,8 % présentent un épisode dépressif (n = 85), 2 % sont hypomaniaques (n = 3) et 1,4 % des patients ont une humeur mixte (n = 2). Enfin, aucun patient ne présente d'épisode maniaque.

Tableau 2 : Humeur en fonction des scores MADRS et YMRS (n = 147)

		Score MADRS		
		≤ 6	7-60	Total
Score YMRS	≤ 11	57	85	142
	12-20	3	1	4
	> 20	0	1	1
	Total	60	87	147

	Euthymie		Mixte
	Manie		Dépression
	Hypomanie		

En regroupant les états maniaques, hypomaniaques et mixtes, il y a donc 38,8 % de patients euthymiques lors de la première visite au CEBP (n = 57), 57,8 % de patients présentant un épisode dépressif (n = 85) et 3,4 % de patients maniaques (n = 5).

Concernant la prise en charge au CEBP, un délai de deux mois est nécessaire entre la sortie d'hospitalisation et la première évaluation au CEBP. Lors de celle-ci, les patients sont donc souvent sub-euthymiques car ils présentent encore beaucoup de symptômes résiduels. L'humeur n'est pas totalement euthymique, mais pas fortement dépressive ou maniaque non plus comme en témoignent les scores maximaux obtenus aux échelles MADRS et YMRS (36/60 et 27/40 respectivement).

3.2.6. Labilité émotionnelle

La labilité émotionnelle du patient lors de la première visite au CEBP est mesurée grâce à l'échelle MATHyS. Le score de cette échelle est renseigné pour 46,7 % des patients (n = 121).

Les valeurs de la MATHyS totale varient de 28 à 171 avec une moyenne de $98,3 \pm 24,1$. Les valeurs extrêmes et la moyenne pour les cinq sous-dimensions de cette échelle sont les suivantes :

- Emotion : $21,8 \pm 6,9$ (valeurs extrêmes observées : 3,5 à 39).
- Motivation : $30,5 \pm 12,4$ (valeurs extrêmes observées : 0 à 64).
- Perception sensorielle : $26 \pm 5,3$ (valeurs extrêmes observées : 12,5 à 44).
- Interaction personnelle : $8,5 \pm 4$ (valeurs extrêmes observées : 0 à 19).
- Cognition : $11,5 \pm 3,4$ (valeurs extrêmes observées : 3 à 20).

3.2.7. Observance médicamenteuse

L'observance médicamenteuse est mesurée grâce à l'échelle MARS. Le score MARS lors de la première visite au CEBP est renseigné pour 99,2 % des patients ($n = 257$) (figure 11).

Les scores renseignés varient de 0 à 10. Le score MARS moyen global est de $6,8 \pm 2$.

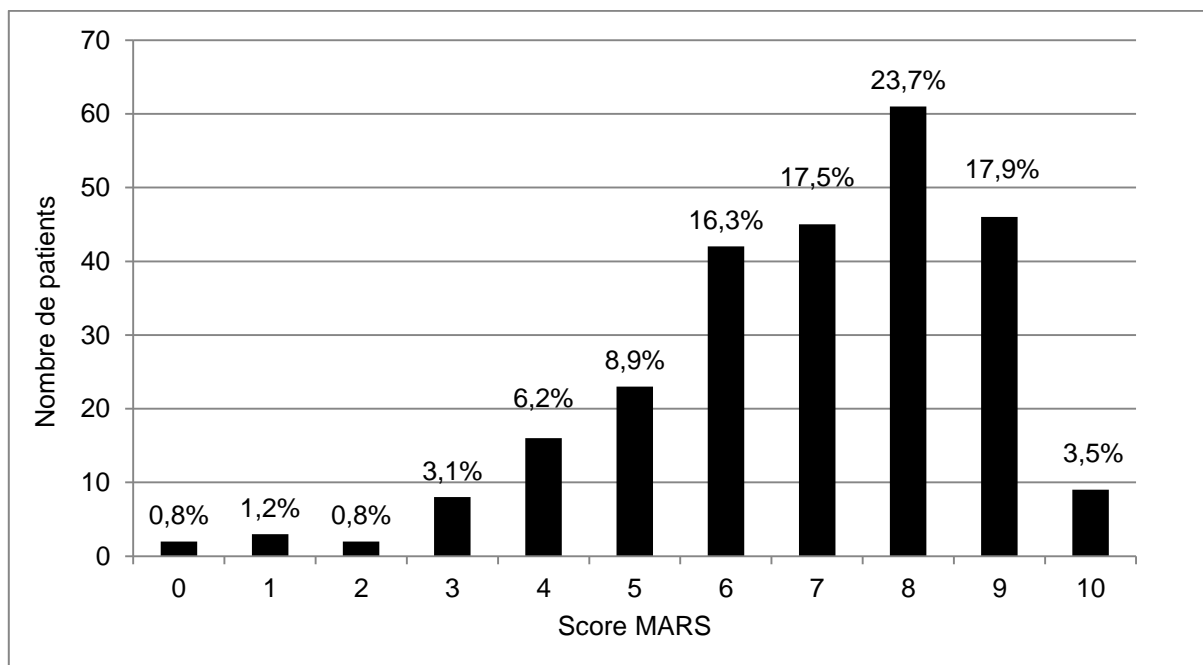


Figure 16 : Score à l'échelle MARS ($n = 257$)

Pour les patients bipolaires de type 1, le score MARS moyen est $7,1 \pm 1,9$ alors qu'il est de $6,7 \pm 2$ pour les patients bipolaires de type 2 et de $6,8 \pm 2,2$ pour les patients présentant un trouble bipolaire de type NOS.

3.3. ADDICTIONS ET OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

Le score MARS moyen est de $7,2 \pm 1,7$ chez les patients bipolaires ne présentant pas de comorbidités addictives ($n = 161$) alors qu'il est de $6,3 \pm 2,2$ chez les patients consommant des SPA ($n = 87$). La répartition des scores MARS en fonction de la présence ou de l'absence de comorbidités addictives est représentée dans la figure 17.

Il existe une différence significative entre les patients bipolaires présentant des addictions ($m = 6,3$; $\sigma = 2,2$) et ceux n'en présentant pas ($m = 7,2$; $\sigma = 1,7$) ($t = 3,53$; $DF = 249$; $p < .001$). Les patients bipolaires ayant des comorbidités addictives sont donc significativement moins observants que les patients sans comorbidités addictives.

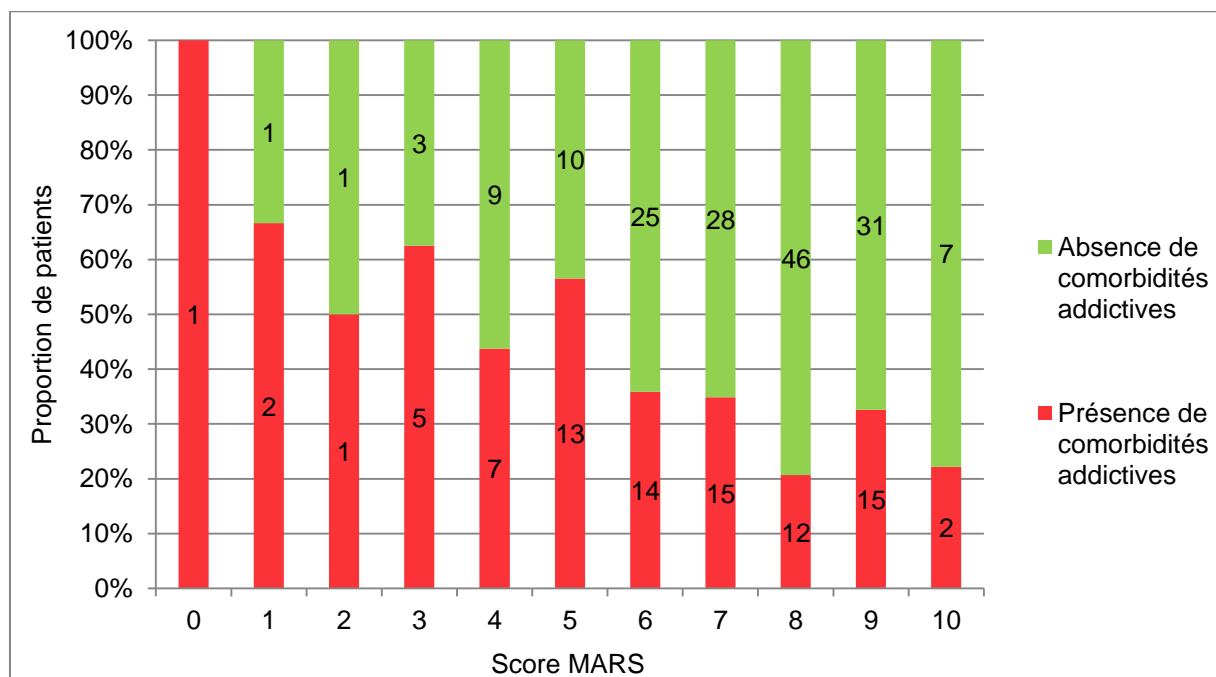


Figure 17 : Scores MARS en fonction des comorbidités addictives ($n = 248$)

Les patients consommant une seule substance ont un score MARS moyen de $6,5 \pm 2,2$ ($n = 53$) tandis que les patients consommant des associations de SPA ont une MARS moyenne de $6,2 \pm 2,2$ ($n = 34$). Il n'existe pas de différence significative entre le score MARS des patients consommant une seule substance et celui des patients consommant une association de plusieurs SPA ($t = 0,58$; $DF = 85$; $p = 0,56$).

Les scores MARS moyens en fonction des principales substances consommées par les patients sont les suivants :

- Cannabis : $6,5 \pm 2,3$ ($n = 32$).
- Alcool : $6,2 \pm 2,2$ ($n = 69$).
- Benzodiazépines (associées ou non à l'alcool) : $5,7 \pm 2,3$ ($n = 24$).

Il existe une différence significative entre le score MARS des patients consommant de l'alcool ($m = 6,2$; $\sigma = 2,2$) et celui des patients ne consommant pas d'alcool ($m = 7,1$; $\sigma = 1,8$) ($t = 3,52$; $DF = 256$; $p < .001$). De même, le score MARS des patients consommant des benzodiazépines ($m = 5,7$; $\sigma = 2,3$) est significativement inférieur à celui des patients n'en consommant pas ($m = 7,0$; $\sigma = 1,9$) ($t = 3,27$; $DF = 256$; $p = .001$). En revanche, il n'existe aucune différence significative entre le score MARS des patients consommant du cannabis ($m = 6,5$; $\sigma = 2,3$) et celui des patients n'en consommant pas ($m = 6,9$; $\sigma = 1,9$) ($t = 1,1$; $DF = 256$; $p = 0,27$). Ces résultats signifient que les patients consommant de l'alcool ou des benzodiazépines sont moins observants que les patients n'en consommant pas. En revanche, les patients présentant une addiction au cannabis ne sont pas moins observants que ceux ne présentant pas d'addiction à cette SPA.

La régression linéaire est significative ($R^2 = 0,08$; $F(6,251) = 3,41$; $p = 0,003$). Pour le cannabis et les benzodiazépines, les coefficients sont non significatifs ($p > .010$). En revanche, pour l'alcool, le coefficient est significatif ($\beta = - 0,83$; $t = 2,5$; $p = 0,01$) ce qui signifie que quand on tient compte de l'alcool, les autres substances n'ont pas d'influence sur l'observance médicamenteuse.

3.4. CHRONOLOGIE D'APPARITION ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LES ADDICTIONS ET OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE

La valeur moyenne de la MARS chez les patients pour lesquels les addictions sont survenues avant le trouble bipolaire est de $6,4 \pm 1,8$ ($n = 34$) et la MARS moyenne chez les patients pour lesquels le trouble bipolaire est apparu en premier est de $6,4 \pm 2,3$ ($n = 35$).

Il n'existe pas de différence significative du score MARS en fonction de la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les comorbidités addictives ($f(3, 83) = 0,43$; $p = 0,73$).

3.5. LABILITE EMOTIONNELLE

3.5.1. Labilité émotionnelle et addictions

Chez les patients ne présentant pas d'addiction, le score moyen de la sous-dimension « émotions » de la MATHyS est de $22,2 \pm 6,6$ ($n = 80$). Celui-ci est de $21,3 \pm 7,6$ chez les patients ayant des comorbidités addictives ($n = 37$).

Le test de Student a montré que la différence de moyennes entre le score « émotions » de la MATHyS chez les patients présentant des addictions ($m = 21,3$; $\sigma = 7,6$) et celui des patients ne présentant pas d'addiction ($m = 22,2$; $\sigma = 6,6$) n'est pas statistiquement significative ($t = 0,706$; $df = 115$; $p = 482$).

La régression linéaire est négative ($R^2 = 0,014$; $F(6,114) = 0,268$; $p = 0,951$). L'alcool, le cannabis et les benzodiazépines ne sont donc pas significativement associés au score « émotions » de la MATHyS.

Les patients ayant des comorbidités addictives ne présentent donc pas une émotionnalité plus intense que les patients sans comorbidités addictives.

3.6. THYMIE

3.6.1. Thymie et addictions

Les données concernant d'une part, la thymie du patient lors de sa première visite au CEBP et d'autre part, les comorbidités addictives sont connues chez 53,7 % des 259 patients (n = 139).

Parmi les patients présentant des addictions (n = 45), 73,3 % sont euthymiques au moment de leur première visite (n = 33), 20 % d'entre eux présentent un épisode dépressif (n = 9), et 6,7 % présentent un état maniaque (n = 3).

Parmi les patients n'ayant pas de comorbidités addictives (n = 94), 72,3 % sont euthymiques lors de leur première visite (n = 68), 26,6 % d'entre eux présentent un état dépressif (n = 25) et 1,1 % présentent un épisode maniaque (n = 1).

Le test de Student n'a pas montré de différence significative entre le score MADRS des patients présentant des addictions (m = 12,18 ; σ = 8,72) et celui des patients n'ayant pas de comorbidités addictives (m = 9,37 ; σ = 9,38) (t = 1,687 ; df = 137 ; p = 0,094).

En revanche, il existe une différence significative entre le score YMRS des patients présentant des addictions (m = 3,58 ; σ = 5,62) et celui des patients n'ayant pas d'addiction (m = 2,05 ; σ = 3,14) (t = 2,05 ; df = 137 ; p = 0,04).

La régression linéaire avec les trois substances et leur interaction est statistiquement significative ($R^2 = 0,086$; F = 0,208 ; p = 0,046) mais aucun coefficient β pour aucune des trois substances n'est significatif (tous les p > .10).

Face à cette contradiction entre une régression globalement significative et l'absence de variable identifiée comme significative, nous avons cherché quelle était la SPA la plus associée au score YMRS parmi les trois (alcool, cannabis et benzodiazépines). Nous avons retrouvé que seul le cannabis était associé au score de la YMRS ($R^2 = 0,057$; F(1,145) = 8,8 ; p = 0,004).

3.6.2. Thymie et observance médicamenteuse

Les données concernant d'une part, la thymie du patient lors de sa première visite au CEBP et d'autre part, l'observance médicamenteuse sont connues chez 56,4 % des 259 patients (n = 146) (figure 19).

Les patients euthymiques à la première visite au CEBP présentent un score moyen à l'échelle MARS de $7,3 \pm 1,7$ tandis que les patients présentant un état dépressif ont un score MARS moyen de $6,1 \pm 2,3$ et les patients dans un état maniaque ont une MARS moyenne de $6,8 \pm 1,1$.

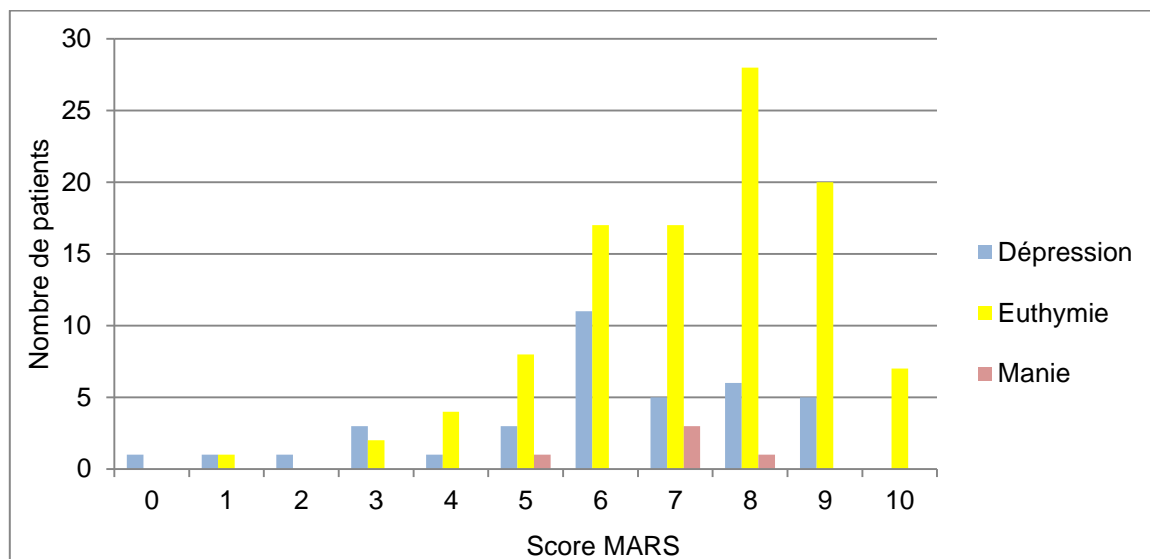


Figure 19 : Scores MARS en fonction de la thymie de base (n=146)

L'analyse de variances est statistiquement significative ($F(3, 142) = 4,16$; $p < .01$) ce qui signifie que l'observance médicamenteuse est significativement associée à la thymie.

Les analyse post hoc (Tukey HSD) ont montré que le seul résultat significatif est la différence entre le groupe de patients euthymiques ($m = 7,3$; $\sigma = 1,7$) et le groupe de patients présentant un épisode de dépression ($m = 6,1$; $\sigma = 2,3$) avec une différence de 1,21 ($p < .01$). Les patients euthymiques sont donc plus observants que les patients présentant un épisode dépressif. Les autres différences ne sont pas significatives ($p > .01$).

3.7. NOMBRE D'EPISODES THYMIQUES

3.7.1. Nombre d'épisodes thymiques et addictions

Les données concernant le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés et les comorbidités addictives sont connues chez 81,5 % des patients (n = 211) (figure 20).

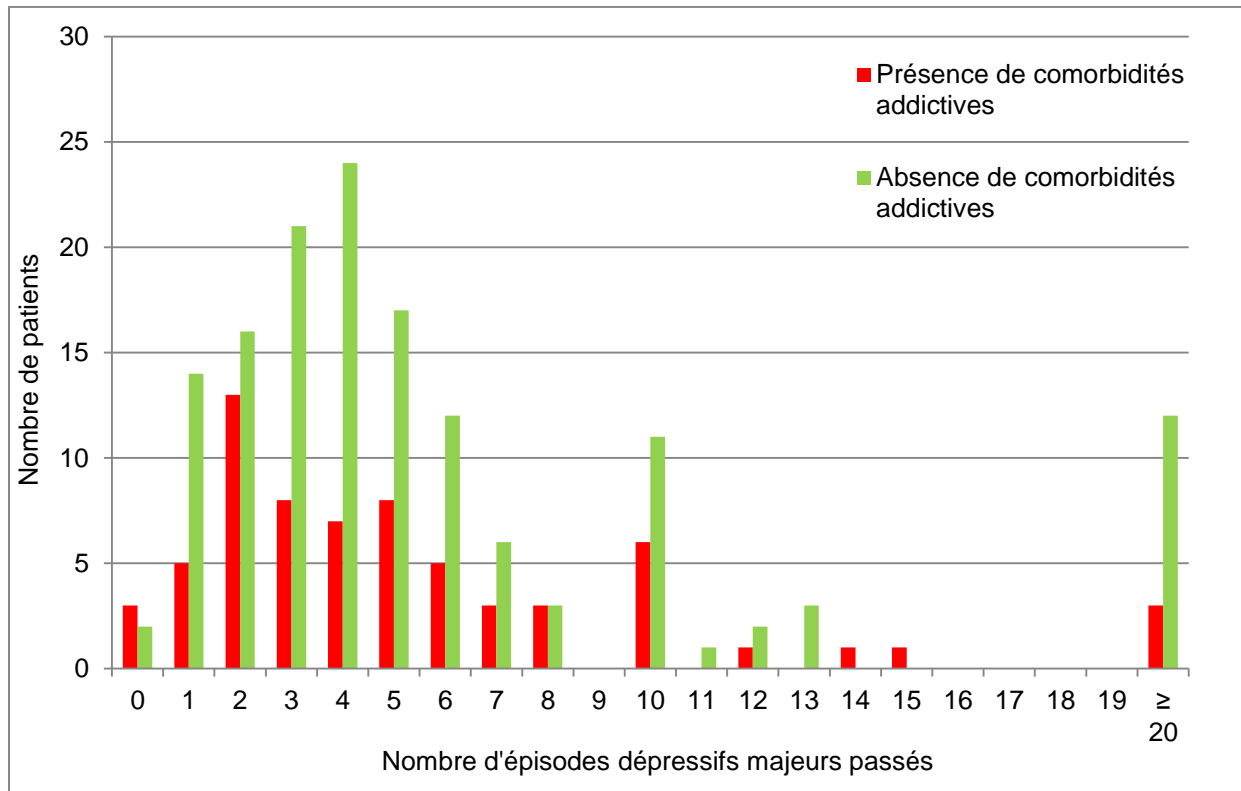


Figure 20 : Nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés en fonction des comorbidités addictives (n = 211)

D'après le résultat du test de Student, le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés n'est pas statistiquement différent entre les patients présentant des addictions ($m = 10,2$; $\sigma = 4,6$) et les patients sans comorbidités addictives ($m = 10,7$; $\sigma = 4,5$) ($t = 0,80$; $df = 209$; $p = 0,42$).

Les données concernant le nombre d'épisodes maniaques passés et les comorbidités addictives sont connues chez 99,2 % des patients (n = 248) (figure 21).

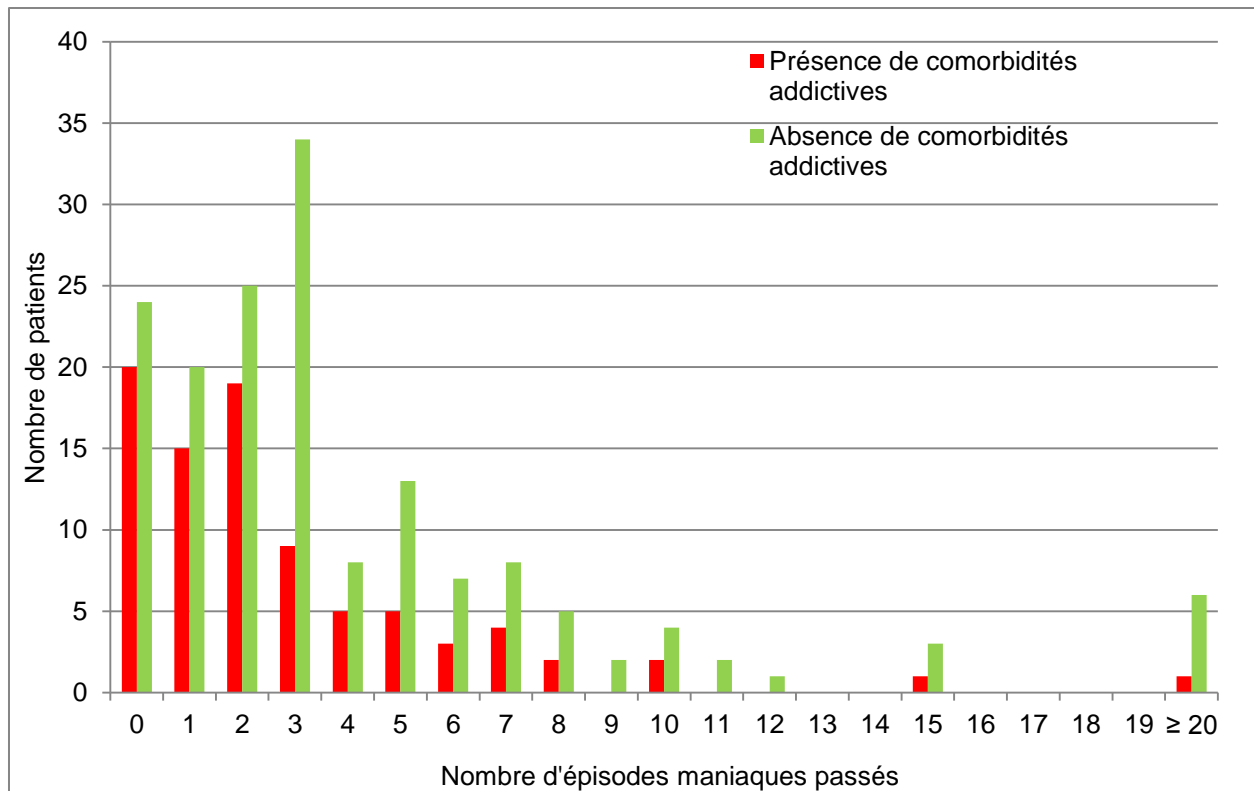


Figure 21 : Nombre d'épisodes maniaques passés en fonction des comorbidités addictives (n = 248)

Le nombre d'épisodes maniaques passés des patients ayant des addictions ($m = 8,0$; $\sigma = 4,6$) est statistiquement différent de celui des patients sans addiction ($m = 9,7$; $\sigma = 4,5$) ($t = 2,30$; $df = 247$; $p = 0,02$).

Ces résultats signifient que les patients ayant des comorbidités addictives présentent, dans leurs antécédents, moins d'épisodes maniaques que les patients ne consommant pas de substances. En revanche, il n'y a pas de différence significative concernant le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés.

3.7.2. Nombre d'épisodes thymiques et observance médicamenteuse

Les données concernant le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés et l'observance médicamenteuse sont connues chez 81,5 % des patients (n = 211) (figure 22).

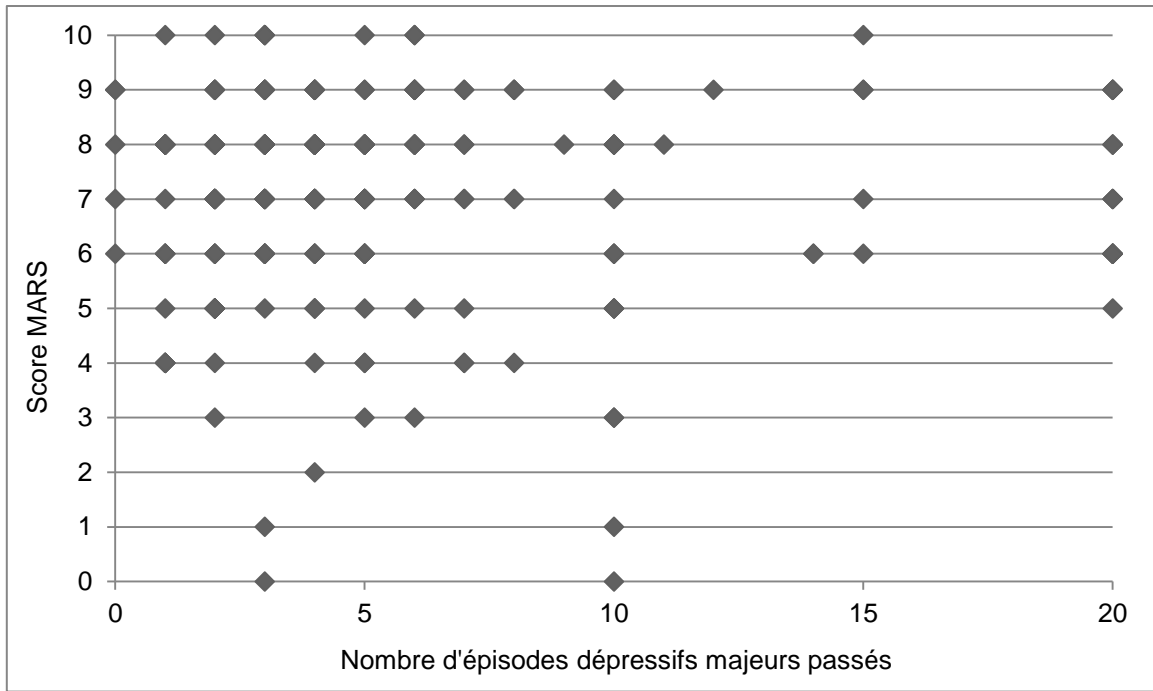


Figure 22 : Score MARS en fonction du nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés (n = 211)

Les informations concernant le nombre d'épisodes maniaques passés et le score MARS sont renseignées chez 98,8 % patients (n = 256) (figure 23).

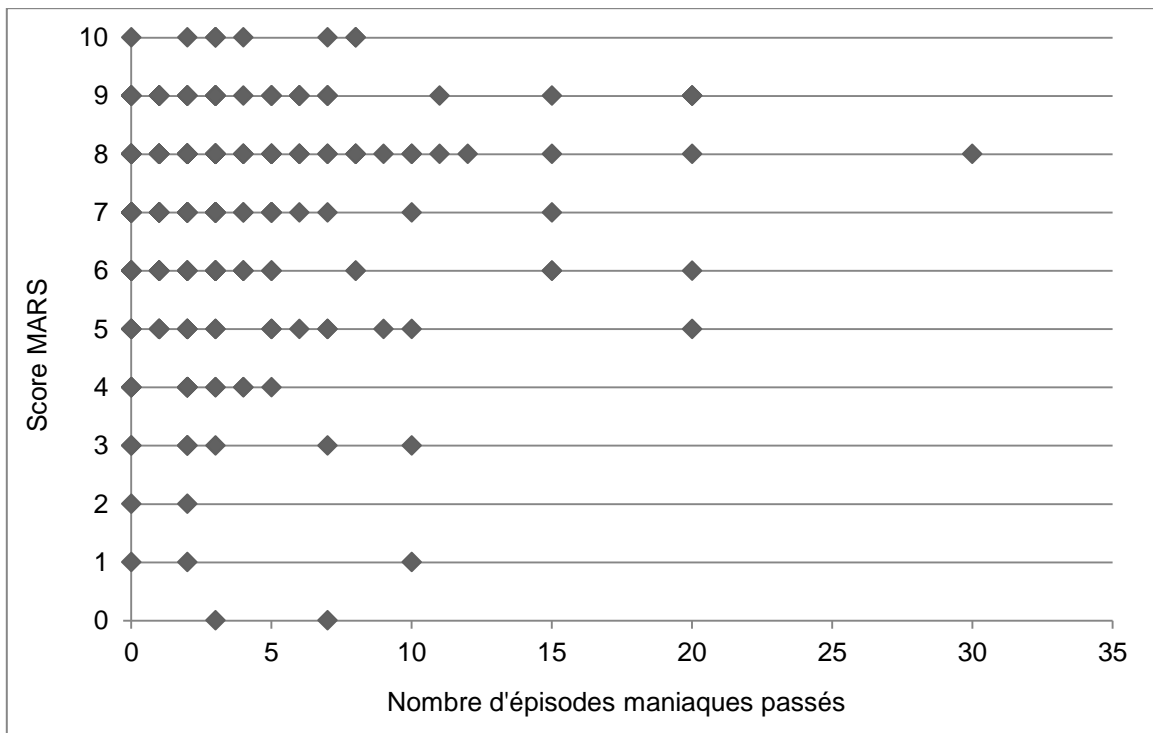


Figure 23 : Score MARS en fonction du nombre d'épisodes maniaques passés (n = 256)

La régression linéaire visant à tester le score MARS en fonction du nombre d'épisodes thymiques passés, épisodes dépressifs majeurs d'une part et épisodes maniaques d'autre part, est statistiquement significative ($F(2, 215) = 3,09$; $p = 0,047$). La seule variable significativement associée à la MARS est le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés ($\beta = 0,06$; $t = 2,24$; $p = 0,03$). Le nombre d'épisodes maniaques passés n'est, quant à lui, pas significativement associé au score MARS ($p > .01$).

Ces résultats signifient que plus le nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés est important, plus les patients sont observants. En revanche, le nombre d'épisodes maniaques passés n'a pas d'impact sur leur observance.

Les résultats de notre étude concernant l'influence de certains facteurs sur la présence de comorbidités addictives et sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires sont synthétisés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Synthèse de l'influence des facteurs étudiés sur la présence de comorbidités addictives et sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires

	Addictions	Observance médicamenteuse
Consommation d'alcool	-	Oui
Consommation de cannabis	-	Non
Consommation de benzodiazépines	-	Non
Nombre de SPA consommées	-	Non
Chronologie d'apparition TB/TUS	-	Non
Labilité émotionnelle	Non	Oui
Score MADRS	Non	Oui
Score YMRS	Oui	Non
Nombre d'épisodes dépressifs passés	Non	Oui
Nombre d'épisodes maniaques passés	Oui	Non

4. DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'identifier la proportion de patients bipolaires présentant des comorbidités addictives et de déterminer si ces addictions ont un impact sur leur observance médicamenteuse. Dans un second temps, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à certaines caractéristiques du trouble bipolaire afin de déterminer si celles-ci étaient significativement liées à la présence de comorbidités addictives et si elles avaient une influence sur l'observance médicamenteuse des patients.

Le Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy possède une file active importante de patients ayant un diagnostic certain de trouble bipolaire suite à une visite de screening. Nous avons donc pu mener cette étude parmi un échantillon de 259 patients atteints de trouble bipolaire de type 1, 2 ou NOS. Il s'agit ici, à notre connaissance, de la première étude française menée dans un Centre Expert pour les Troubles Bipolaires évaluant l'observance médicamenteuse grâce à l'échelle MARS. Une étude a été menée précédemment en France avec cet outil (225), mais la population était composée de patients schizophrènes et sans-abri. Notre travail constitue donc la première étude française à s'intéresser à cette problématique chez des patients atteints exclusivement de troubles bipolaires.

La population de notre étude est majoritairement féminine, ce qui diffère du sex-ratio aux alentours de un habituellement retrouvé pour le trouble bipolaire (3). Nous pouvons l'expliquer par le fait que les femmes consultent plus facilement dans un CEBP que les hommes. En effet, ceux-ci sont plus souvent adressés au Centre Expert suite à une hospitalisation aux urgences psychiatriques lors d'un épisode maniaque et consultent beaucoup moins de manière spontanée. D'autre part, notre population présente une situation stable. En effet, la plupart des patients sont en couple, actifs d'un point de vue professionnel, touchent un salaire et possèdent leur propre logement. L'âge moyen des patients lors de la première visite au CEBP est de 44 ans. Les patients peuvent être suivis pendant plusieurs années par un médecin généraliste ou un psychiatre avant d'être adressés à un Centre Expert ce qui explique l'âge moyen des patients consultants au CEBP. De plus, cette pathologie est très souvent diagnostiquée tardivement en raison de la complexité du diagnostic. Les épisodes dépressifs sont prédominants et plus nombreux que les épisodes maniaques et hypomaniaques, ces derniers pouvant passer inaperçus. Le trouble bipolaire peut également être confondu avec d'autres pathologies psychiatriques, notamment la schizophrénie (1). Ces raisons participent donc au retard de diagnostic du trouble bipolaire et

peuvent expliquer l'âge des patients de notre cohorte au moment du recueil des informations.

Concernant les caractéristiques du trouble bipolaire, la majorité des hommes présente un trouble bipolaire de type 1 tandis que les femmes présentent davantage un trouble bipolaire de type 2. Les âges moyen de survenue du premier épisode dans notre étude sont de 24,4 ans pour le trouble bipolaire de type 1 et de 26,6 ans pour le trouble bipolaire de type 2. Ces âges sont légèrement plus élevés que les âges moyens de diagnostic habituellement retrouvés qui sont de 18 et 20 ans pour les troubles bipolaires de type 1 et 2 respectivement (3). La polarité du premier épisode est très majoritairement dépressive (presque 82 % des patients) quel que soit le type de trouble bipolaire et ce, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La polarité dominante est également majoritairement dépressive quel que soit le type de trouble bipolaire, ce qui contribue au retard de diagnostic du trouble bipolaire, évoqué précédemment, lorsqu'il n'y a pas de manie évidente.

Parmi les 259 patients de notre étude, un tiers d'entre eux présente des comorbidités addictives. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans plusieurs études récentes (103,104,113,115) bien que d'autres études retrouvent des taux plus élevés dépassant les 40 % (108,109). Dans notre étude, la consommation de SPA concerne les hommes et les femmes en proportions égales (43 hommes pour 44 femmes). Ce résultat diffère de ceux rencontrés dans la littérature qui montrent généralement que la consommation d'alcool ou de cannabis chez les patients bipolaires est liée au sexe masculin (110,116). Le pourcentage de patients présentant des comorbidités addictives est similaire chez les patients atteints de trouble bipolaire de type 1 et de trouble bipolaire de type 2. Ce constat diffère des résultats obtenus dans une étude américaine montrant que la proportion de patients présentant des comorbidités addictives était supérieure chez les patients bipolaires de type 1 par rapport aux patients bipolaires de type 2 (58 % *versus* 39 %) (106). Il serait pourtant possible de penser que les patients souffrant de trouble bipolaire de type 2 soient plus enclins à avoir recours à la consommation de SPA en guise d' « automédication », particulièrement lors des épisodes hypomaniaques. En effet, la symptomatologie étant atténuée, les patients atteints de troubles bipolaires de type 2 consulteront spontanément moins et auront davantage tendance à consommer des SPA afin de contrôler les symptômes par eux-mêmes. Cependant, les résultats de notre étude ne vont pas dans ce sens.

Les trois SPA majoritairement consommées par les patients de notre étude sont, par ordre de fréquence, l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines. L'alcool est la substance la plus fréquemment retrouvée dans de nombreuses études menées chez les patients

bipolaires (101,104,105,111). Une étude danoise de 2016 retrouve, quant à elle, après l'alcool, une consommation de sédatifs plus importante que celle de cannabis (104). Elle retrouve également une fréquence relativement importante de consommation d'opioïdes (2,6 %) alors que seulement 1,1 % des patients de notre étude consomment ce type de SPA. Parallèlement, une étude américaine datant de 2000 (106) retrouve, après l'alcool et le cannabis, la cocaïne en troisième position devant les sédatifs-hypnotiques, parmi un échantillon de 89 patients bipolaires, alors que dans notre étude la prévalence de la consommation de benzodiazépines arrive loin devant celle de la cocaïne (27,6 % et 5,7 % respectivement). Concernant la consommation de cocaïne, la prévalence de notre étude est proche de celle retrouvée par Weiss et al (4,7 %) (244) mais reste inférieure à celles d'environ 10 % retrouvées dans d'autres études (106,245).

Les résultats de cette même étude américaine (106) montrent que respectivement 28,2 % et 17 % des patients atteints de troubles bipolaires de type 1 et de type 2 consomment une association de deux SPA. Ces chiffres sont respectivement de 11,3 % et 11 % concernant les associations de trois SPA ou plus. Les résultats de notre étude sont assez similaires puisque nous avons retrouvé une proportion de patients consommant une association de deux SPA de 25,3 % et une prévalence de consommation d'au moins trois SPA de 13,7 %, bien que nous n'ayons pas différencié ces chiffres en fonction du type de trouble bipolaire. Les associations principalement retrouvées dans notre étude sont alcool et cannabis, alcool et benzodiazépines ainsi que l'association des trois. Malheureusement, l'étude américaine ne détaille pas les associations retrouvées chez leurs patients.

Concernant l'observance médicamenteuse, notre étude a montré que les patients ayant des comorbidités addictives sont significativement moins observants que les patients ne présentant pas d'addiction. Ces résultats sont en cohérence avec ceux obtenus dans de nombreuses études (6,234,237–240,242,246–251). Nos résultats, en revanche, ne montrent pas de différence significative entre l'observance des patients consommant une seule SPA et celle des patients consommant des associations de SPA alors qu'il aurait été tentant de penser que plus les patients présentent un comportement addictif sévère et consomment un nombre élevé de SPA, plus leur observance médicamenteuse décroît. Nous n'avons pas trouvé de travaux à ce sujet dans la littérature afin de confronter nos résultats. En étudiant séparément chacune des trois substances, les consommations d'alcool et de benzodiazépines sont toutes deux, significativement associées à une observance médicamenteuse inférieure tandis que les patients consommant du cannabis ne sont pas significativement moins observants que ceux n'en consommant pas. Cependant, la régression linéaire a montré qu'en tenant compte de l'alcool, les autres SPA n'ont pas d'influence sur l'observance. Ceci peut s'expliquer par le fait que la quasi-totalité des patients

abusant de benzodiazépines consomment de l'alcool en association (19 patients sur 24). Azorin et al en 2017 avaient également démontré que la consommation de médicaments sédatifs était plus forte chez les patients bipolaires consommant également de l'alcool (110). La non-observance médicamenteuse des patients de notre étude est donc expliquée par la consommation d'alcool puisque le cannabis et les sédatifs-hypnotiques n'ont pas d'impact. Nos résultats concernant l'alcool sont dans la continuité de ceux retrouvés dans de précédentes études montrant également que les patients ayant un trouble d'utilisation de l'alcool sont moins observants (234,240,242,248). En revanche, nos résultats montrant que les patients consommant du cannabis ne sont pas moins observants que ceux n'abusant pas de cette SPA sont en contradiction avec ceux de Van Rossum en 2009 (247), Gonzalez-Pinto en 2010 (234) et Jonsdottir en 2013 (240) qui eux, démontrent une observance significativement inférieure chez les patients ayant un trouble de l'usage du cannabis. Enfin, concernant les benzodiazépines, nous n'avons pas retrouvé d'études dans la littérature comparant l'observance médicamenteuse des patients bipolaires mésusant les traitements sédatifs-hypnotiques.

Nous avons également étudié la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les comorbidités addictives. Le nombre de patients ayant présenté des addictions avant que le trouble bipolaire ne se déclare est presque identique au nombre de patients ayant d'abord présenté un épisode thymique (39,1 % et 40,2 % respectivement). Enfin, les deux troubles se sont déclarés au même âge chez 10,3 % des patients. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans d'autres études. Toftdahl et al en 2016 (104) retrouvent que les diagnostics de trouble bipolaire et de TUS ont été posés la même année chez 73 % des patients. Parmi les patients pour lesquels ces diagnostics n'ont pas été simultanés, le TUS a été diagnostiqué en premier chez une plus grande proportion de patients. Une autre étude danoise (107) retrouve, quant à elle, que 26,8 % des patients ont développé une addiction en premier, 66,7 % des patients ont d'abord expérimenté leur premier épisode thymique et les deux diagnostics ont été posés la même année chez 6,5 % des patients. Une autre étude de 2017 (110) retrouve que parmi les 52,5 % de patients bipolaires de type 1, le trouble d'utilisation de l'alcool est survenu en premier chez 6,6 % des patients et le trouble bipolaire est apparu avant la dépendance à l'alcool chez 45,8 % d'entre eux. Les auteurs suggèrent que, chez les patients ayant d'abord eu le diagnostic de TUS, l'alcool était utilisé pour réduire le stress et la tension causés par la présence d'un tempérament irritable ou une pathologie anxieuse, conduisant ainsi au premier épisode dépressif. Les résultats concernant la chronologie d'apparition de ces deux pathologies varient en fonction des études. Nos résultats montrent que celle-ci n'a pas d'influence sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires de notre cohorte. Deux études concernant respectivement la consommation d'alcool (132) et de

cannabis (133) montrent que les patients chez qui le trouble bipolaire est apparu avant le TUS présentent une moins bonne récupération lors des épisodes thymiques. D'autre part, les patients consommant de l'alcool, et pour lesquels le diagnostic de trouble bipolaire a été posé en premier, souffrent davantage d'épisodes thymiques et de symptômes liés à la consommation d'alcool par rapport aux patients ayant d'abord eu le diagnostic de TUS. Ces deux études montrent donc que l'évolution de la maladie bipolaire et du TUS semble plus compliquée chez les patients pour lesquels le diagnostic de trouble bipolaire a été posé en premier. Cependant, selon les résultats de notre analyse, l'observance de ces patients n'est pas significativement supérieure à celle des patients ayant d'abord eu le diagnostic de TUS.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la labilité émotionnelle des patients. Nos résultats montrent que les patients ayant des comorbidités addictives ne présentent pas une émotionnalité significativement plus élevée. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans une étude franco-norvégienne de 2017 (252), menée parmi 372 patients bipolaires, qui montre que la consommation d'alcool est significativement associée à une labilité affective plus élevée, mesurée grâce à l'Echelle de Labilité Emotionnelle (Affective Lability Scale, ALS). Cette relation peut, selon les auteurs, être à double sens : l'alcool peut être consommé pour atténuer les états émotionnels désagréables, mais un usage excessif sur le long terme peut, à l'inverse, augmenter la labilité émotionnelle. Cependant, cette hypothèse ne peut être confirmée par les résultats de notre étude car la durée du TUS dont souffrent les patients de notre cohorte n'est pas connue. D'autre part, une association significative a été retrouvée entre la consommation de cannabis et uniquement la sous-partie « oscillations dépression-exaltation » de l'ALS. Ceci pourrait refléter une « automédication » grâce à cette SPA. Au regard de ces résultats, les auteurs émettent l'hypothèse que les patients bipolaires consommant des SPA et présentant une labilité émotionnelle élevée sont davantage exposés au risque de développer des comportements d'abus ou de dépendance dans le futur. Celle-ci peut également, en partie, expliquer la sévérité augmentée de la maladie retrouvée chez les patients bipolaires ayant des comorbidités addictives. Étonnement, les résultats de notre étude n'indiquent pas une telle association entre la consommation de SPA, que ce soit l'alcool, le cannabis ou les benzodiazépines, et une labilité émotionnelle augmentée. Parallèlement, notre étude est la première à s'intéresser à l'influence de la labilité émotionnelle sur l'observance médicamenteuse des patients bipolaires. Nos résultats montrent clairement que plus l'émotionnalité est intense, moins les patients sont observants. La labilité émotionnelle peut se définir par des émotions instables, rapidement changeantes, versatiles, disproportionnées pouvant, par exemple, passer de la joie, à la colère, à l'irritabilité ou aux larmes (253). Il est donc tout à fait compréhensible qu'un patient présentant un état émotionnel instable ou une impulsivité soit moins enclin à prendre

correctement son traitement, par oubli de prise ou estimant que celui-ci n'est pas nécessaire. Cette hypothèse pourrait ainsi expliquer que les patients présentant une hyper-émotionnalité aient une moins bonne observance médicamenteuse que les patients présentant un état émotionnel stable.

Nous avons, par la suite, étudié la thymie des patients lors de leur première visite au CEBP. Concernant le score à la MADRS, nos résultats montrent que les patients présentant des comorbidités addictives ne présentent pas une symptomatologie plus dépressive que les patients n'ayant pas d'addiction. Il est à noter qu'au moment de la V1, le caractère actuel ou passé des addictions n'est pas précisé, celles-ci peuvent être terminées. Il est impossible de savoir si les patients sont consommateurs de SPA au moment du recueil des informations. En revanche, les scores obtenus à l'échelle YMRS sont significativement plus élevés chez les patients souffrant de comorbidités addictives. La substance la plus fortement associée au score de la YMRS est le cannabis. Ces résultats signifient que les patients qui consomment ou qui ont consommé du cannabis présentent un niveau général de symptomatologie maniaque plus élevé en moyenne, au moment de l'évaluation, que les patients non consommateurs de cette substance. L'hypothèse de l'« automédication » pourrait expliquer ce fait. Les patients consommeraient du cannabis, une substance aux propriétés apaisantes, afin de calmer leurs symptômes maniaques. Ces résultats sont en cohérence avec ceux d'une récente étude de 2015 (119) qui retrouve elle aussi, chez les patients ayant une consommation continue de cannabis, des scores à la YMRS supérieurs. De la même manière, elle ne retrouve pas une symptomatologie dépressive plus marquée. Une étude française de 2018 s'est également intéressée à la symptomatologie maniaque et dépressive chez une centaine de patients bipolaires consommateurs ou non de cannabis (118). Cette étude retrouve un résultat similaire concernant le score à l'échelle MADRS. En revanche, cette étude ne met pas en évidence de différence significative à l'échelle YMRS entre les patients consommant du cannabis et ceux n'en consommant pas. Une étude américaine (237) décrit, elle aussi, des scores à l'échelle YMRS significativement supérieurs chez les patients bipolaires consommant actuellement du cannabis, par rapport aux patients n'ayant jamais consommé cette substance ou l'ayant consommé par le passé. Parallèlement, la thymie est significativement associée à l'observance médicamenteuse. En effet, les patients euthymiques sont significativement plus observants que les patients présentant une humeur dépressive. Ce résultat fait suite à ceux retrouvés dans la littérature (6,234). Aucun lien n'a été mis en évidence pour les patients souffrant de symptômes maniaques bien que d'autres études relatent une association significative entre la présence de symptômes maniaques et une non-observance (6,234,240,254,255). Cependant, dans notre étude, la proportion de patients présentant une symptomatologie maniaque à la V1 est très faible.

Le dernier critère étudié est le nombre d'épisodes thymiques présentés par les patients avant leur première visite au CEBP. Nous avons retrouvé que les patients ayant des comorbidités addictives présentent moins d'épisodes maniaques passés que les patients sans addiction. Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat est que les substances consommées par les patients masquent leurs symptômes maniaques. A l'inverse, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les épisodes dépressifs majeurs. Ces constats diffèrent de ceux de Aas et al en 2014 qui retrouvent que la consommation de cannabis n'est pas associée au nombre d'épisodes dépressifs ou maniaques et que l'alcool, en revanche, est significativement associé à un nombre plus élevé d'épisodes dépressifs (135). Une seconde étude retrouve que la consommation de cannabis est significativement associée au nombre d'épisodes maniaques, mais pas au nombre d'épisodes dépressifs majeurs (256). Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas effectué ces analyses en différenciant les SPA. Concernant l'observance médicamenteuse, nos résultats montrent que plus les patients ont un nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés important, plus ils sont observants. Nous pouvons émettre l'hypothèse que plus les patients ont expérimenté des épisodes dépressifs, plus ils veulent éviter ce type de rechutes. Ils suivent alors davantage leurs prescriptions médicales. L'ancienneté de la maladie s'accompagnerait ainsi d'une prise de conscience quant à l'importance d'une bonne observance médicamenteuse. En revanche, d'après notre étude, le nombre d'épisodes maniaques passés n'a pas d'influence sur l'observance, ce qui entre en contradiction avec une étude de 2013 qui a retrouvé un nombre supérieur d'épisodes maniaques parmi les antécédents de 150 patients bipolaires non observants (235). Nos résultats montrent que les patients atteints de trouble bipolaire pourraient ainsi chercher à éviter les rechutes dépressives tandis qu'ils pourraient à l'inverse, vouloir expérimenter les symptômes maniaques. Ceci constitue l'une des raisons de la non-observance des patients bipolaires retrouvées dans une étude de 2011 (7).

Au cours de ce travail, nous aurions aimé pouvoir suivre l'évolution de l'observance médicamenteuse en fonction de l'évolution des comorbidités addictives des patients puisque les informations sont habituellement recueillies tous les six mois et tous les ans respectivement lors des visites des patients au CEBP. Il est possible que l'observance médicamenteuse des patients atteints de trouble bipolaire subisse des variations en fonction de l'arrêt, de la reprise ou de la poursuite des consommations de SPA. Dans cette optique, une étude canadienne de 2012 s'est intéressée à l'évolution de l'observance médicamenteuse en fonction de l'évolution de la consommation de cannabis chez 192 patients présentant un premier épisode psychotique et suivis sur douze mois (257). Un tiers des patients présentait un trouble d'utilisation du cannabis actuel au moment de l'inclusion

dans l'étude. Après un suivi sur douze mois, 58,3 % d'entre eux consomment toujours du cannabis tandis que 41,7 % des patients ne présentent plus de trouble d'utilisation de cannabis. L'observance médicamenteuse des patients consommant toujours cette SPA après un an a été comparée à celle des patients ayant stoppé leur consommation au cours des douze mois suivant la mise en place d'un traitement antipsychotique. Les résultats montrent que tous les patients, indépendamment de leur consommation de cannabis, voient leur observance médicamenteuse diminuer durant les six premiers mois de traitement. Par la suite, étonnamment, les patients ayant stoppé l'utilisation du cannabis ont continué à présenter une mauvaise observance tandis que les patients consommant toujours du cannabis ont vu leur observance s'améliorer. Après un an de traitement, le taux d'observance atteint 92 % chez les patients consommant toujours cette SPA alors qu'il n'est que de 40 % chez les patients ne présentant plus de TUS. Il aurait donc été intéressant, de la même manière, de suivre l'évolution de l'observance médicamenteuse chez des patients atteints de trouble bipolaire et consommant de l'alcool, du cannabis et des benzodiazépines. Cependant, les données concernant les comorbidités addictives obtenues lors de l'extraction à partir du logiciel eBipolar étaient malheureusement insuffisantes pour mener à bien une étude évolutive.

Pour les patients déclarant ne pas prendre correctement leurs traitements, il aurait été intéressant de connaître les raisons de leur non-observance et de comparer ces raisons en fonction de la présence ou de l'absence de comorbidités addictives. Une étude de 2011 menée chez une vingtaine de patients bipolaires (7) retrouve comme raison principale de mauvaise observance médicamenteuse l'oubli de prise de médicaments, puis l'apparition d'effets secondaires, le souhait de ne pas prendre de traitements et le désir de ressentir des effets maniaques. Une étude tunisienne menée chez une cinquantaine de patients (111) retrouve, à l'inverse, le manque d'informations sur la maladie et le traitement comme raison principale de mauvaise observance (95 %) et l'oubli de prise en dernière position (4 %). Une revue de littérature datant de 2017 concernant la non-observance médicamenteuse chez les patients atteints de maladies mentales sévères (236) retrouve pour sa part, une mauvaise compréhension comme raison principale de mauvaise observance. Il aurait donc été intéressant de connaître les raisons pour lesquelles des patients, pourtant régulièrement suivis en ambulatoire par des spécialistes, ne prennent pas correctement leurs traitements et de déterminer si ces raisons diffèrent en fonction d'une éventuelle consommation de SPA, car à notre connaissance, aucune étude ne s'est, jusqu'à présent, intéressée à cette problématique.

La principale limite de notre étude est le caractère déclaratif des données recueillies lors des visites des patients au CEBP. En effet, aucune analyse biologique n'est réalisée pour confirmer ou infirmer les dires des patients concernant leurs consommations de SPA. D'autre part, la MARS est un outil d'évaluation de l'observance médicamenteuse uniquement basée sur les réponses des patients aux différents items de l'échelle. Ce type de mesure de l'observance nécessite une objectivité et une neutralité des patients vis-à-vis de leur prise médicamenteuse. En outre, il existe également un biais d'interprétation des patients concernant le recueil de leurs antécédents. Ainsi, les données concernant le nombre d'épisodes thymiques, l'âge lors du premier épisode ou encore l'âge de début de consommation de SPA peuvent manquer de fiabilité car les patients peuvent commettre des erreurs lorsqu'ils tentent de se remémorer des informations précises.

CONCLUSION

Les résultats de notre étude ont donc confirmé que les patients bipolaires présentant des addictions sont significativement moins observants que les patients n'ayant pas de comorbidités addictives. Une moins bonne observance médicamenteuse est statistiquement corrélée à la consommation d'alcool, à une labilité émotionnelle augmentée, à une humeur dépressive et à un nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés inférieur. En revanche, la consommation de cannabis ou de benzodiazépines, le nombre de SPA consommées, la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et le TUS, le score à l'échelle YMRS et le nombre d'épisodes maniaques passés ne semblent pas avoir d'impact.

L'« automédication » des patients par des SPA pour alléger les symptômes lors d'un épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif est une hypothèse permettant d'expliquer la prévalence élevée des comorbidités addictives chez les patients atteints de trouble bipolaire, même si celle-ci est de plus en plus remise en question. Il est possible que les raisons de la non-observance médicamenteuse des patients bipolaires souffrant d'un TUS diffèrent de celles des patients bipolaires ne présentant pas d'addiction retrouvées dans la littérature. De telles informations pourraient faire l'objet d'études futures et permettraient peut-être de dégager des pistes d'amélioration de la prise en charge des patients bipolaires afin de favoriser leur observance médicamenteuse.

Les comorbidités addictives ont un impact important sur l'évolution du trouble bipolaire, et également sur l'observance médicamenteuse. Elles constituent donc un élément important dont les cliniciens doivent tenir compte pour la prise en charge des patients bipolaires. Ceci peut nécessiter une collaboration entre les services de psychiatrie et d'addictologie.

Les patients atteints de troubles bipolaires et présentant des comorbidités addictives nécessitent une prise en charge spécialisée et adaptée afin que les deux troubles soient traités de manière concomitante. Une revue de la littérature de 2019 s'est intéressée aux traitements pharmacologiques chez les patients bipolaires présentant un TUS (258). Les résultats montrent que parmi les médicaments stabilisants de l'humeur, certains présentent davantage de bénéfices chez ces patients. La lamotrigine et le valproate de sodium sont les molécules les plus prometteuses car elles apportent une amélioration, à la fois sur la consommation de substances, et sur le cours de la maladie bipolaire. Le lithium, l'aripiprazole et l'olanzapine ont montré des résultats modestes. A l'inverse, la quéliapine ne semble apporter aucun résultat positif sur l'évolution du TUS. Fait intéressant, l'ajout d'un

traitement contre les addictions ne présente pas d'intérêt pour la prise en charge de ces patients car ces médicaments ont des répercussions négatives sur l'évolution du trouble bipolaire, ce qui est cohérent puisque ces molécules ne présentent aucune propriété stabilisante de l'humeur. D'autres travaux pourraient être menés afin de tester l'efficacité de certaines associations de traitements thymorégulateurs ou d'étudier séparément l'effet de chacune des molécules sur chacune des SPA. Des études complémentaires pourraient également être utiles pour mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Une meilleure prise en charge pharmacologique des patients ayant des diagnostics co-occurents de trouble bipolaire et de trouble de l'usage de substances pourraient améliorer l'évolution de ces pathologies et permettre une meilleure observance médicamenteuse.

Une prise en charge thérapeutique globale et optimale, alliant traitement pharmacologique et psychothérapie, pourrait également favoriser une bonne observance au traitement. Or, très peu de psychothérapies sont spécifiquement orientées pour la prise en charge des patients bipolaires ayant des comorbidités addictives, alors que celle-ci serait essentielle pour améliorer l'alliance thérapeutique et l'observance. Les psychothérapies développées pour prendre en charge conjointement les troubles bipolaires et les TUS, ainsi que leurs interactions, se sont avérées plus efficaces que les interventions s'adressant à chacun des deux troubles séparément (101).

De nombreuses pistes pour améliorer la prise en charge des patients atteints de trouble bipolaire et présentant des comorbidités addictives restent à explorer. Un traitement pharmacologique adapté associé à une psychothérapie ciblée permettrait sans doute d'améliorer l'alliance thérapeutique et de favoriser une bonne observance médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé - Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire. 2015.
2. Hamon M. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire. Recommandations Formalisées d'Experts (RFE). [Éditorial]. L'Encéphale. 2010;36:S77- 8.
3. Bourgeois M-L, Gay C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires. Paris: Médecin Sciences Publications; 2014. 620 p.
4. Gay C. Les troubles bipolaires et autres troubles de l'humeur. L'Encéphale. 2008;Supplément 8:103- 37.
5. Corruble E. Les troubles de l'humeur selon le DSM-5: quelles conséquences prévisibles ? La Lettre du Psychiatre. 2014;10(2):54- 6.
6. Montes JM, Maurino J, de Dios C, Medina E. Suboptimal treatment adherence in bipolar disorder: impact on clinical outcomes and functioning. Patient Prefer Adherence. 2013;7:89- 94.
7. Sajatovic M, Levin J, Fuentes-Casiano E, Cassidy KA, Tatsuoka C, Jenkins JH. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication. Compr Psychiatry. 2011;52(3):280- 7.
8. Arétée de Cappadoce. Des signes et des causes des maladies chroniques, Livre premier. 1er siècle ap. J.C. Trad M.L. Renaud 1834.
9. Kraepelin E. Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte. Leipzig : J. A. Barth; 1899. 648 p.
4. Géraud M. Emil Kraepelin : un pionnier de la psychiatrie moderne (à l'occasion du cent cinquantième anniversaire de sa naissance). L'Encéphale, 2008;33(4P1):561- 7.
11. Shorter E. A historical dictionary of psychiatry. New York: Oxford University Press; 2005. 338 p.
12. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Springer-Verlag; 2013. 125 p.

13. La distinction entre les troubles thymiques unipolaires et bipolaires. Rétrospective de 25 ans. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur. Bordeaux, 2 mars 1991. *Encéphale*, XVIII : S9-S13.; 1992.
14. Winokur G, Clayton P, Reich T. *Manic depressive illness*. St. Louis, CV Mosby; 1969.
9. Azorin J.-M. Éditorial : Qu'est-ce que le trouble bipolaire ? *L'Encéphale*, 2006;32(4-C2) :489-496.
16. Kaladjian K, Azorin J-M, Adida M, Fakra E, Da Fonseca D, Pringuey D. Troubles affectifs : évolution des modèles nosographiques. *L'Encéphale*. 2010;36(S6):S178- 82.
17. Hantouche EG, Akiskal HS. Dossier le Patient Bipolaire. Chapitre I – Reconnaître la bipolarité : son identité, sa fréquence et ses risques. *Ann Medico Psychol*. 2004;(162):155- 9.
18. Les troubles bipolaires [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/35>
19. Besnier N. Le trouble bipolaire : pathologie des cognitions et des émotions. *Inf Psychiatr*. 2008;84(2):129- 35.
20. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours. Fiche mémo. 2014.
21. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 1 déc 2009;167(10):793- 5.
22. Leguay D. Répercussions sociales des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2006;32(3):38- 40.
23. Soutullo C, Chang KD, Diez-Suarez A, et al. Bipolar disorder in children and adolescents : international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord* 2005 ; 7 : 497-506.
24. Dardennes R, Thuile J, Even C, Friedman S, Guelfi J-D. Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2006;32(1):18- 25.
25. Stang PE, Frank C, Kalsekar A, Yood MU, Wells K, Burch S. The clinical history and costs associated with delayed diagnosis of bipolar disorder. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2006;8(2):18.

26. Young AH, Rigney U, Shaw S, et al . Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. *J Affect Disord* 2011; 133: 450–456.
27. De Zelicourt M, Dardennes R, Verdoux H, Gandhi G, Khoshnood B, Chomette E, et al. Frequency of hospitalisations and inpatient care costs of manic episodes: in patients with bipolar I disorder in France. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(15):1081- 90.
28. Shippee ND, Shah ND, Williams MD, Moriarty JP, Frye MA, Ziegenfuss JY. Differences in demographic composition and in work, social, and functional limitations among the populations with unipolar depression and bipolar disorder: results from a nationally representative sample. *Health Qual Life Outcomes*. 13 oct 2011;9:90.
29. Dittmann S, Biedermann NC, Grunze H, Hummel B, Schäfer LO, Kleindienst N, et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: results of the naturalistic follow-up study after 2.5 years of follow-up in the German centres. *Neuropsychobiology*. 2002;46 Suppl 1:2- 9.
30. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. août 2005;15(4):425- 34.
31. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. mai 1993;150(5):720- 7.
32. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the « top 10 » physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med*. janv 2003;45(1):5- 14.
33. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RMA, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*. sept 2006;163(9):1561- 8.
34. Laxman KE, Lovibond KS, Hassan MK. Impact of bipolar disorder in employed populations. *Am J Manag Care*. nov 2008;14(11):757- 64.
35. Fajutrao L, Locklear J, Prialux J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009 ; 5 : 3.
36. Li J, McCombs JS, Stimmel GL. Cost of treating bipolar disorder in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *J Affect Disord*. sept 2002;71(1- 3):131- 9.

37. VIDAL - Trouble bipolaire - La maladie [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1568/trouble_bipolaire/la_maladie/
38. Henry C, Gay C: Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Encyclopédie Orphanet, janvier 2004.
39. Causes de la maladie bipolaire. [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/causes-de-la-maladie-bipolaire/>
40. Bellivier F. Physiopathologie du trouble bipolaire. *Lett Pharmacol.* 2014;28(3):78- 81.
41. Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, Schurhoff F, Leboyer M, Etain B. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;5:845-63.
42. Houenou J, Frommberger J, Carde S et al. Neuro imaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011;132(3):344-55.
43. Bexton B. Le trouble bipolaire. 514 Revivre (738-4873) Revivre.org.
44. Valton A-C. Comprendre les troubles bipolaires. [Lille]: Université du droit et de la santé; 2016.
45. Stahl SM, Muntner N. *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris, France: Médecine sciences publications, 2010. 1116 p.
46. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1978;133:429- 35.
47. Olié E, Brittner M. Article n°23. Aspects cliniques de la dépression bipolaire.
48. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 1979;134:382- 9.
49. American Psychiatric Association. (2003). *DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4e éd. rév.; traduit par J.-D.*
50. Daban C, Henry C. La réactivité émotionnelle : un outil diagnostique? *2011;37(Supplément 3):179- 84.*

51. Henry C, M'baïlara K, Poinot R, Falissard B. Construction and validation of a dimensional scale for mood disorders: multidimensional assessment of thymic states (MATHyS). *L'Encephale*. 2007;33(5):768- 74.
52. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5 (5e éd.)*. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing.
53. Guelfi J-D. (dir.) (1996) *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4e édition*. (American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV)*). Masson. Paris.
54. Guelfi J-D, Rouillon F. *Manuel de psychiatrie*. Elsevier Masson. 2007. 777 p.
55. Lemperière T, Féline A, Adès J, Hardy P, Rouillon F. *Psychiatrie de l'adulte*. 2ème édition. Elsevier Masson. 2006. 555 p.
56. Ngô T-L, Provencher MD, Goulet J, Chaloult L. *Guide de pratique pour le diagnostic et le traitement du trouble bipolaire*. 2015.
57. Haute Autorité de Santé. *Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours*. Fiche mémo. 2015.
58. Haute Autorité de Santé. *La prise en charge d'un trouble bipolaire. Vivre avec un trouble bipolaire. Guide - Affection de Longue Durée*. 2010.
59. Lemperière T. *Les troubles bipolaires*. Acanthe, Masson; 1995. 233 p.
60. Vidal 2019 : le dictionnaire. 2019.
61. Chenevier HA, de Grenoble C, Mignot HA. *Où trouver un Centre Expert pour les troubles bipolaires ?* :2.
62. Fondation FondaMental. *Réseau des Centres Experts pour les Troubles Bipolaires* [Internet]. Disponible sur: <http://chu-mondor.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/163/files/2014/08/Centre-Expert-Troubles-bipolaires-Cr%C3%A9teil.pdf>
63. *Code de la santé publique - Article R5132-97*. Code de la santé publique.
64. Larousse É. *Encyclopédie Larousse en ligne - addiction* [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/addiction/185204>
65. Gazel C, Fatséas M, Auriacombe M. *Quels changements pour les addictions dans le DSM-5 ?* *Lett Psychiatre*. 2014;X(2):50- 3.

66. OMS | Troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives [Internet]. WHO. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition4/fr/
67. Santé M des S et de la. Addictions [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>
68. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
69. Ordonnance n° 2017-51 du 19 janvier 2017 portant harmonisation des dispositions législatives relatives aux vigilances sanitaires.
70. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
71. Barberot P, Gibaja V, Benkhedda C, Dobre D, Tournebize J, Kahn J-P. Identification de cas d'abus/dépendance par le réseau français d'addictovigilance : une étude pilote du CEIP-A et du Centre psychothérapique de Nancy. /data/revues/00405957/unassign/S0040595718302208/ [Internet]. 2018 [cité 22 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1253952>
72. addictovigilance - addictovigilance [Internet]. [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/>
73. Code de la santé publique - Article R5132-114. Code de la santé publique.
74. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Comment identifier un signal en addictovigilance ? Therapies. 2015;70(2):113- 22.
75. Authier N. Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance : réseau des centres d'addictovigilance. La lettre du RESPADD. 2011;
76. Alcool - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/#conso>
77. L'addiction à l'alcool [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/l-addiction-a-l-alcool>

78. L'addiction à l'alcool. In: Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. 3^e éd. Elsevier Masson; 2015. p. 1- 13.
79. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
80. INPES - Drogues [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/drogues/index.asp>
81. World Health Organization. The health and social effects of nonmedical cannabis use. [Internet]. 2016 [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251056/9789241510240-eng.pdf;jsessionid=17FDB12B732B11E43131B3BF1690481E?sequence=1>
82. Les niveaux d'usages des drogues illicites en France en 2017 - Tendances 128 - novembre 2018 - OFDT. [cité 6 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-niveaux-dusages-des-drogues-illicites-en-france-en-2017-tendances-128-novembre-2018/>
83. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Drogues, chiffres clés. [Internet]. 7^e éd. 2017 [cité 16 mai 2019]. 8 p. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DCC2017.pdf>
84. DRAMES - Résultats de l'enquête 2017. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5#paragraph_54409](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#paragraph_54409)
85. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>
86. Rapport national OFDT 2017 - OFDT [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-nationaux/rapport-national-ofdt-2017/>
87. OFDT. Morbidité et mortalité liées aux drogues illicites. [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dd05mi.pdf>

88. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl.* 2019;23(1):124- 34.
89. Décès Toxiques par Antalgiques - Résultats 2017. [Internet]. [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/ca7b24a92a6796eebd35690e0c33ef7c.pdf
90. Cocaïne et crack - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/>
91. HAS. Prise en charge des consommateurs de cocaïne [Internet]. 2010 [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/consommation_de_cocaine_-_argumentaire.pdf
92. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
93. Hache P. Benzodiazépines et travail. *Références en santé au travail INRS.* 2019;(157):151 - 8.
94. CEIP-A PACA-Corse. Prescription obligatoire de zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'informations. [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_zolpidem.pdf
95. Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information>
96. Megarbane B, Baud F. Principales intoxications aiguës. *Rev Prat.* 2006;56:1603- 13.
97. Bachhuber M-A, Hennessy S, Cunningham C-O, Starrels J. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health.* 2016;4(106):686- 8.

98. Cloos J-M. Benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques : mortalité et risques de dépendance. Résultats d'une étude au Grand-Duché de Luxembourg et ses implications. [Internet] [Doctorat en Sciences Médicales]. Université de Liège; 2016 [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-07122016-182241/unrestricted/ThesisJMCloos.pdf>
99. Cloos J-M, Bocquet V. Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. *ResearchGate*. 2013;5- 6(68):303- 10.
100. Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/#consequ>
101. Salloum IM, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2017;43(4):366- 76.
102. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511 - 8.
103. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807- 16.
104. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(1):129- 40.
105. Bowden CL, Perlis RH, Thase ME, Ketter TA, Ostacher MM, Calabrese JR, et al. Aims and results of the NIMH systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):243- 9.
106. Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 1):191 - 5.
107. Hjorthøj C, Østergaard MLD, Benros ME, Toftdahl NG, Erlangsen A, Andersen JT, et al. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(9):801 - 8.

108. Jørgensen KB, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol and substance use disorders and psychiatric service use in patients with severe mental illness: a nationwide Danish register-based cohort study. *Psychol Med.* 2018;48(15):2592- 600.
109. Srivastava M, Jain S, Patel A. Substance use among outdoor treatment-seeking patients with mental illness: A case-control study from a tertiary care hospital of northern India. *J Educ Health Promot.* 2018;7:75.
110. Azorin J-M, Perret LC, Fakra E, Tassy S, Simon N, Adida M, et al. Alcohol use and bipolar disorders: Risk factors associated with their co-occurrence and sequence of onsets. *Drug Alcohol Depend.* 2017;179:205- 12.
111. Kassaoui H, Bouhlef S, Nakhli J, Ben Mahmoud I, Ben Nasr S, Ben Hadj Ali B. Factors related to treatment compliance in bipolar disorder. *Tunis Med.* 2016;94(1):60- 5.
112. Yee HA, Loh HS, Ng CG. The prevalence and correlates of alcohol use disorder amongst bipolar patients in a hospital setting, Malaysia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013;17(4):292- 7.
113. Scavone A, Timmins V, Collins J, Swampillai B, Fonseka TM, Newton D, et al. Dimensional and Categorical Correlates of Substance Use Disorders among Canadian Adolescents with Bipolar Disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc.* 2018;27(3):159- 66.
114. Wilens TE, Biederman J, Martelon M, Zulauf C, Anderson JP, Carrellas NW, et al. Further Evidence for Smoking and Substance Use Disorders in Youth With Bipolar Disorder and Comorbid Conduct Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(10):1420- 7.
115. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Substance use among older adults with bipolar disorder varies according to age at first treatment contact. *J Affect Disord.* 2018;239:269- 73.
116. Pinto JV, Medeiros LS, Santana da Rosa G, Santana de Oliveira CE, Crippa JA de S, Passos IC, et al. The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;101:78- 84.
117. Taub S, Feingold D, Rehm J, Lev-Ran S. Patterns of cannabis use and clinical correlates among individuals with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Compr Psychiatry.* 2018;80:89- 96.

118. Kazour F, Awaida C, Souaiby L, Richa S. [Search association between cannabis abuse and bipolar disorder: A study on a sample of patients hospitalized for bipolar disorder]. *L'Encephale*. 2018;44(1):14- 21.
119. Kvitland LR, Melle I, Aminoff SR, Demmo C, Lagerberg TV, Andreassen OA, et al. Continued cannabis use at one year follow up is associated with elevated mood and lower global functioning in bipolar I disorder. *BMC Psychiatry*. 2015;15:11.
120. Kvitland L, Melle I, Aminoff S, Lagerberg T, Andreassen OA, Ringen, P. A. Cannabis use in first-treatment bipolar I disorder: relations to clinical characteristics. - PubMed - NCBI. 2014.
121. Kvitland LR, Ringen PA, Aminoff SR, Demmo C, Hellvin T, Lagerberg TV, et al. Duration of untreated illness in first-treatment bipolar I disorder in relation to clinical outcome and cannabis use. *Psychiatry Res*. 2016;246:762- 8.
122. Weinstock LM, Gaudiano BA, Wenze SJ, Epstein-Lubow G, Miller IW. Demographic and clinical characteristics associated with comorbid cannabis use disorders (CUDs) in hospitalized patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry*. févr 2016;65:2016.
123. Stokes PRA, Kalk NJ, Young AH. Bipolar disorder and addictions: the elephant in the room. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2017;211(3):132- 4.
124. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*. 1985;142(11):1259- 64.
125. Maremmani AGI, Bacciardi S, Somers JM, Nikoo M, Schütz C, Jang KL, et al. Substance Dependence Among Bipolar, Unipolar Depression and Psychotic Homeless: A Canadian National Study. *Front Psychiatry*. 2018;9.
126. Kahn J-P. Comorbidité psychiatrique et somatique dans les troubles bipolaires. In: *Troubles bipolaires : pratiques, recherches et perspectives (coordonné par M Leboyer)*. 2005. p. 296. (collection Pathologie-Science, John Libbey).
127. Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):47- 52.
128. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PRA. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. mai 2015;16(5):305- 12.

129. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 Pt 2):269- 80.
130. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, et al. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;95(3):188- 98.
131. Brown SA, Vik PW, McQuaid JR, Patterson TL, Irwin MR, Grant I. Severity of psychosocial stress and outcome of alcoholism treatment. *J Abnorm Psychol.* 1990;99(4):344- 8.
132. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(8):851- 8.
133. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(1):57- 64.
134. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, Calabrese JR, Fossey M, Wisniewski SR, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):730-735-809.
135. Aas M, Etain B, Bellivier F, Henry C, Lagerberg T, Ringen A, et al. Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med.* 2014;44(8):1653- 62.
136. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):247- 57.
137. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesías B, Basurte I, Rentero D. Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. *Adicciones.* 2017;29(3):186- 94.
138. Haynes RB. Determinants of compliance: the disease and the mechanisms of treatment. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. *Compliance in Health Care.* Baltimore: John Hopkins University Press; 1979.

139. Desbrus-Qochih A, Cathébras P. Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question. *Médecine Longévité*. déc 2012;4(3- 4):111- 22.
140. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? - EM|consulte [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/156964>
141. Cerqueira N. Repérage des difficultés concrètes à l'aide d'un questionnaire auprès de 153 patients atteints de maladies chroniques. [Médecine]. Versailles Saint Quentin en Yvelines; 2015.
142. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. In 2015 [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Observance>
143. Jawad I, Watson S, Haddad PM, Talbot PS, McAllister-Williams RH. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(12):349- 63.
144. Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, et al. Adherence to lithium in naturalistic settings: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 730–736.
145. Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, et al. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care* 2007; 45: 545–552.
146. Leger S, Bedouch B, Allenet J, Calop J. Culture pharmaceutique, perception du traitement médicamenteux et difficultés de consommation des médicaments chez le sujet âgé. *J Pharm Clin* 2001 ; 20 : 110-3.
147. Beckman AG, Parker MG, Thorslund M. Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns* 2005 ; 59 : 186-91.
148. Corruble E et Hardy P. Observance du traitement en psychiatrie. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Psychiatrie, 37-860-A-60, 2003, 6 p.
149. Golin CE, Liu H, Hays RD, et al. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 2002 ; 17 : 756-65.
150. Reach G. La non observance thérapeutique : une question complexe. *Médecine*. 2006;2(9):411- 5.

151. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Hay A, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry*. mars 2010;71(3):296- 303.
152. Vandel P. Observance. *L'Encéphale*. 2007;33(3, Part 3):S399- 401.
153. Golay A, Nguyen Howles M, Mateiciuc T, Mateiciuc S, Bufacchi T, Amati F. Améliorer l'observance médicamenteuse. *Rev Médicale Suisse*. 2004;0(23788).
154. Sarradon-Eck A. Le sens de l'observance. *Ethnographie des pratiques médicamenteuses de personnes hypertendues*. *Sciences sociales et santé* 2007 ; 25 : 5-36.
155. Becker MH. Patient adherence to prescribed therapies. *Med Care* 1985 ; 23 : 539-555.
156. Davis MS. Variations in patient's compliance with doctor's advice: an empirical analysis of patterns of communication. *Am J Public Health* 1968 ; 58 : 274.
157. Haynes RB, Sackett DL. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore : John Hopkins University Press, 1976.
158. Johnson DL. The role of families in compliance with treatment. In : Blackwell B ed. *Treatment compliance and the therapeutic alliance*. Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1997 : 171-180.
159. Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993 ; 55 : 51-56.
160. Jamison KR. Lithium compliance in manic-depressive illness. In : Blackwell B ed. *Treatment compliance and the therapeutic alliance*. Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1997 : 251-275.
161. Kemp R, Kirov G, Everitt B. Randomized controlled trial and compliance therapy. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 : 413-9.
162. Blackwell B. Treatment adherence. *Br J Psychiatry* 1976 ;129 : 513-531.
163. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 487-97.
164. Book HE. Some psychodynamics of non compliance. *Can J Psychiatry* 1987 ; 32 : 115-117.

165. Di Matteo MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA* 1994 ; 271 : 79-83.
166. Francis W, Korsch BM, Morris MH. Gaps in doctor patient communication: patient's response to medical advice. *N Engl J Med* 1969 ; 280 : 535.
167. Schmitt L, Moron P. Observance du traitement en psychiatrie. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)*, 37-860-A-60, Psychiatrie, 1992 : 1-2.
168. Strauss JL and Johnson SL. Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res* 2006; 145(2-3): 215-223.
169. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege*. juin 2010;65(5-6):239-45.
170. Le Bot M. Dossier observance. *Rev Prat (Med Gen)* 1999 ; 13 : 1335-48.
171. Joyce A, Cramer BS, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatric Serv* 1998 ; 49 : 196-201.
172. Hulka BS, Kupper LL, Cassel JC, Efrid RL. Medication use and misuse. *J Chronic Dis* 1975; 38 : 7-21.
173. Weintraub M, Au WY, Lasagna L. Compliance as a determinant of serum digoxin concentration. *JAMA* 1973 ; 224 : 481.
174. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 1881-1884.
175. Paes A, Bakker A, Soe Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1512-1517.
176. Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carre A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000 ; 13 : 184-190.
177. Claxton A, DeKlerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to an enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000 ; 61 : 928-932.

178. Maddox JC, Levi M, Thompson C. The compliance with antidepressants in general practice. *J Psychopharmacol* 1994 ; 8 : 48-53.
179. Charney E. Patient-doctor communication. *Pediatr Clin North Am* 1972 ; 19 : 263-279.
180. Demyttenaere K. Compliance during treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 1997 ; 43 : 27-39.
181. Lambert M, Conus P, Eide P et al. Impact of present and past antipsychotics side effects on attitude towards typical antipsychotic treatment and adherence. *European Psychiatry* 2004 ; 19 : 415-22.
182. Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U et al. Compliance in schizophrenia : psychopathology, side effects and patients's attitudes toward the illness and medication. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 : 1211-8.
183. Bowskill R, Clatworthy J, Parham R , et al. Patients' perceptions of information received about medication prescribed for bipolar disorder: implications for informed choice. *J Affect Disord* 2007; 100(1–3): 253–257.
184. Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczinski F, Stein AT, Barros HMT. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):217- 24.
185. Sajatovic M, Ignacio RV, West JA, et al. Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Compr Psychiatry* 2009; 50: 100–107.
186. Medina E, Salva J, Ampudia R, et al. Short-term clinical stability and lack of insight are associated with a negative attitude towards antipsychotic treatment at discharge in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 623–629.
187. Benkert O, Graf-Morgenstern M, Hillert A, Sandmann J, Ehmig SC, Weissbecker H et al. Public opinion on psychotropic drugs: an analysis of the factors influencing acceptance or rejection. *J Nerv Ment Dis* 1997 ; 185 : 151-158.
188. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox –Medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*, 2010, 362, 1553-1555.

189. Organisation Mondiale de la Santé. Adherence to longterm therapies. Evidence for action. 2003. [Internet]. [cité 4 févr 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en/
190. Talbott JA, Bachrach LA, Ross L. Noncompliance and mental health systems. *Psychiatr Ann* 1986; 16(10): 596-599.
191. Mercier C. Le rôle des facteurs subjectifs dans la fidélité à la médication *. *Can J Psychiatry*. oct 1989;34(7):662-7.
192. Dixon L, Weipen P, Torres M, Lehman A. Assertive community treatment and medication compliance in the homeless mentally ill. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 1302-4.
193. Académie Nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France. 2015. 65 p.
194. Angst J, Gamma A, Sellaro R, et al. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 236–240.
195. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. NICE Guidelines CG185. London: National Institute of Health and Care Excellence, 2014.
196. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition. Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm* 2016; 30: 495–553.
197. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL , et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1082–1088.
198. Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL , et al. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 441–448.
199. Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. *Brit J Psychiatry* 1994; 164: 149–152.
200. Schaffer A, Isometsa ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49: 785–802.

201. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, et al. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res* 2005; 9: 279–300.
202. Hong J, Reed C, Novick D, et al. Clinical and economic consequences of medication nonadherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res* 2011; 190:110–114.
203. Sokol MC, Mc Guigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 005; 43 : 531-630.
204. Gianfrancesco FD, Sajatovic M, Rajagopalan K, et al. The association between treatment adherence and antipsychotic dose among individuals with bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 305–316.
205. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139 : 627-628.
206. Piatkowska O, Farnill D. Medication — compliance or alliance? A client-centred approach to increasing adherence. In: Kavanagh DJ, éditeur. *Schizophrenia: An overview and practical handbook* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1992 [cité 30 août 2018]. p. 339- 55. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4457-3_23
207. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(6 Pt 2):3- 6.
208. Cochran SD, Gitlin MJ. Attitudinal correlates of lithium compliance in bipolar affective disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176(8):457- 64.
209. Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. Adhésion aux traitements biologiques en psychiatrie. *EncyclMédChir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)*, 37-860-A- 50, Psychiatrie, 1994 : 1-3.
210. O'Shea B. Non-compliance and related phenomena. *Ir J Psychol Med*. 1995;12(2):72- 6.
211. Gaebel W. Towards the improvement of compliance: the significance of psycho-education and new antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12 Suppl 1:S37-42.
212. Wright EC. Non-compliance--or how many aunts has Matilda? *Lancet Lond Engl*. 1993;342(8876):909- 13.

213. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy* 1997 ; 17 : 126-132.
214. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;23(4):637- 51.
215. Arnet I, Haefeli WE. Overconsumption detected by electronic drug monitoring requires subtle interpretation. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2000 ; 67 : 44-47.
216. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophr Res.* mars 2008;100(1- 3):53- 9.
217. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med.* 1983;13(1):177- 83.
218. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* 2000;42(3):241- 7.
219. Hughes I, Hill B, Budd R. Compliance with antipsychotic medication: From theory to practice. *J Ment Health.* 1 oct 1997;6:473- 90.
220. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* janv 1986;24(1):67- 74.
221. Bahar G, Savas HA, Unal A, Savas E, Kaya H, Bahar A. Reliability and validity of the Morisky Medication Adherence Scale for bipolar mood disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg-Anatol J Psychiatry.* juin 2014;15(2):141- 9.
222. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Kilian R, Becker T, Längle G, et al. Adherence styles of schizophrenia patients identified by a latent class analysis of the Medication Adherence Rating Scale (MARS): a six-month follow-up study. *Psychiatry Res.* 2012;200(2- 3):83- 8.
223. Arute JE, Eniojukan JF, Eboigbe NP. Adherence to Psychotropic Medications by Outpatients in Psychiatric Hospital, Uselu Benin City, Nigeria. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2014;17(7):A460-461.
224. Moreira IC, Bandeira M, Pollo TC, Oliveira MS de. Cross-cultural adaptation to Brazil of Medication Adherence Rating Scale for psychiatric patients. *J Bras Psiquiatr.* 2014;63(4):273- 80.

225. Zemmour K, Tinland A, Boucekine M, Girard V, Loubière S, Resseguier N, et al. Validation of the Medication Adherence Rating Scale in homeless patients with schizophrenia: Results from the French Housing First experience. *Sci Rep.* 2016;6.
226. Owie GO, Olotu SO, James BO. Reliability and validity of the Medication Adherence Rating Scale in a cohort of patients with schizophrenia from Nigeria. *Trends Psychiatry Psychother.* 2018;40(2):85- 92.
227. Keck PE Jr and McElroy SL. Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(2 Suppl. 1): 15S–23S.
228. Scott J and Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1927–1929.
229. Sajatovic M, Elhaj O, Youngstrom EA , et al. Treatment adherence in individuals with rapid cycling bipolar disorder: results from a clinical-trial setting. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 412–414.
230. Miasso AI, do Carmo BP and Tirapelli CR. Bipolar affective disorder: pharmacotherapeutic profile and adherence to medication. *Rev Esc Enferm USP* 2012; 46: 689–695.
231. Vieta E, Azorin JM, Bauer M, et al. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J Affect Disord* 2012; 143(1–3): 125–130.
232. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2303–2310.
233. Johnson RE and McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 993–1000.
234. González-Pinto A, Reed C, Novick D, Bertsch J, Haro JM. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43(7):263- 70.
235. Murru A, Pacchiarotti I, Amann BL, Nivoli AMA, Vieta E, Colom F. Treatment adherence in bipolar I and schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord.* 2013;151(3):1003- 8.

236. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:449- 68.
237. Teter CJ, Falone AE, Bakaian AM, Tu C, Ongür D, Weiss RD. Medication adherence and attitudes in patients with bipolar disorder and current versus past substance use disorder. *Psychiatry Res*. 2011;190(2- 3):253- 8.
238. Manwani SG, Szilagyi KA, Zablotsky B, Hennen J, Griffin ML, Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):1172- 6.
239. DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 2007;164(4):582- 90.
240. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Simonsen C, Engh JA, Ringen PA, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2013;127(1):23- 33.
241. Illness experience and reasons for nonadherence among individuals with bipolar disorder who are poorly adherent with medication [Internet]. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140848/>
242. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(2):95- 105.
243. R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
244. Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in cocaine abusers. Changing trends. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176(12):719- 25.
245. Miller FT, Busch F, Tanenbaum JH. Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1989;15(3):291- 5.
246. Pogge DL, Singer MB, Harvey PD. Rates and predictors of adherence with atypical antipsychotic medication: a follow-up study of adolescent inpatients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. déc 2005;15(6):901- 12.

247. van Rossum I, Boomsma M, Tenback D, Reed C, van Os J, EMBLEM Advisory Board. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(1):35- 40.
248. Bates JA, Whitehead R, Bolge SC, Kim E. Correlates of Medication Adherence Among Patients With Bipolar Disorder: Results of the Bipolar Evaluation of Satisfaction and Tolerability (BEST) Study: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010;12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025992/>
249. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramírez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord.* oct 2006;8(5 Pt 2):618- 24.
250. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8(3):232- 41.
251. Sajatovic M, Bauer MS, Kilbourne AM, Vertrees JE, Williford W. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2006;57(1):56- 62.
252. Lagerberg TV, Aminoff SR, Aas M, Bjella T, Henry C, Leboyer M, et al. Alcohol use disorders are associated with increased affective lability in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 15 janv 2017;208:316- 24.
253. Maire J. La labilité émotionnelle est-elle un facteur de sévérité du Trouble Déficit de l'Attention Hyperactivité ? [Psychologie]. Bordeaux; 2016.
254. Copeland LA, Zeber JE, Salloum IM, Pincus HA, Fine MJ, Kilbourne AM. Treatment Adherence and Illness Insight in Veterans With Bipolar Disorder: *J Nerv Ment Dis.* 2008;196(1):16- 21.
255. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry.* juill 1996;57(7):292- 7.
256. Lagerberg TV, Ickick R, Andreassen OA, Ringen PA, Etain B, Aas M, et al. Cannabis use disorder is associated with greater illness severity in tobacco smoking patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 15 janv 2016;190:286- 93.

257. Faridi K, Joober R, Malla A. Medication adherence mediates the impact of sustained cannabis use on symptom levels in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2012;141(1):78- 82.
258. Coles AS, Sasiadek J, George TP. Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. *Bipolar Disord.* 2019;

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES D'UN EPISODE MANIAQUE SELON LE DSM-5 (2013) (52)

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine (ou tout autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbations de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins trois des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensité significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
- (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 - (2) Réduction du besoin de sommeil (par exemple, le sujet se sent reposé après seulement trois heures de sommeil).
 - (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - (4) Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent.
 - (5) Distractibilité (c'est-à-dire que l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
 - (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice (c'est-à-dire activité sans objectif, non orientée vers un but).
 - (7) Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple, la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment grave pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou des activités sociales ou pour nécessiter une hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

D. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, substance donnant lieu à un abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

NB : Un épisode maniaque complet qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (par exemple, médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être considéré comme un épisode maniaque et conduire, par conséquent, à un diagnostic de trouble bipolaire de type 1.

ANNEXE 2 : CRITERES D'UN EPISODE HYPOMANIAQUE SELON LE DSM-5 (2013) (52)

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie, persistant la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins quatre jours consécutifs.
- B. Au cours de cette période de perturbations de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins trois des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) sont présents avec une intensification significative et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
- (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
 - (2) Réduction du besoin de sommeil (par exemple, le sujet se sent reposé après seulement trois heures de sommeil).
 - (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - (4) Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 - (5) Distractibilité (par exemple, l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou non pertinents) rapportée ou observée.
 - (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
 - (7) Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple, la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque.
- F. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, substance donnant lieu à un abus, médicament ou autre traitement) ou à une autre affection médicale.

NB : Un épisode hypomaniaque complet qui apparait au cours d'un traitement antidépresseur (par exemple, médicament, psychothérapie) mais qui persiste et remplit les critères complets d'un épisode au-delà du simple effet physiologique de ce traitement doit être diagnostiqué comme un épisode hypomaniaque. Toutefois, la prudence s'impose car un ou deux symptômes (en particulier une augmentation de l'irritabilité, de la nervosité, ou l'agitation après la prise d'un traitement antidépresseur) ne sont pas suffisants pour un diagnostic d'épisode hypomaniaque, et ne sont pas obligatoirement indicatifs d'une diathèse bipolaire.

ANNEXE 3 : ECHELLE YOUNG MANIA RATING SCALE (YMRS) (YOUNG, 1978) (46)

1. Humeur euphorique :
 0. Absente.
 1. Légèrement ou peut-être accrue à l'interrogatoire.
 2. Nette exaltation subjective ; optimiste, assuré, de bonne humeur, humeur appropriée au contenu.
 3. Humeur exaltée, non appropriée au contenu ; humeur joyeuse.
 4. Euphorique ; rire inapproprié ; chante.

2. Accroissement de l'activité motrice :
 0. Absent.
 1. Augmentation subjective.
 2. Animé ; augmentation des gestes.
 3. Energie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé).
 4. Excitation motrice ; hyperactivité permanente (ne peut être calmé).

3. Intérêt pour la sexualité :
 0. Normal ; non augmenté.
 1. Légèrement ou peut-être augmenté.
 2. Nette augmentation subjective à l'interrogatoire.
 3. Contenu sexuel spontané ; élabore sur des sujets sexuels ; se déclare hypersexualisé.
 4. Gestes sexuels explicites (envers des patients, le personnel, l'évaluateur).

4. Sommeil :
 0. Ne signale aucune diminution du sommeil.
 1. Dort jusqu'à une heure de moins que la normale.
 2. Dort plus d'une heure de moins que la normale.
 3. Signale un besoin réduit de sommeil.
 4. Nie avoir besoin de sommeil.

5. Irritabilité :

0. Absente.
2. Subjectivement augmentée.
4. Parfois irritable pendant l'entrevue ; épisodes récents de colère ou de nuisance dans le service.
6. Fréquemment irritable pendant l'entrevue ; brusque, cassant durant toute l'entrevue.
8. Hostile ; non coopératif ; entrevue impossible.

6. Discours (débit et quantité) :

0. Aucune augmentation.
2. D'humeur bavarde.
4. Hausse occasionnelle du débit ou de la quantité, parfois verbeux.
6. Pousse ; débit et quantité systématiquement accrus ; difficile à interrompre.
8. Pressé ; difficile à interrompre ; discours ininterrompu.

7. Trouble du langage ou de la pensée :

0. Absent.
1. Pensées diffuses ; légère distractibilité ; vivacité d'esprit.
2. Facilement distrait ; perd le fil de ses idées ; change souvent de sujet ; pensées qui défilent.
3. Fuite des idées ; pensée tangentielle ; difficile à suivre ; rimes ; écholalie.
4. Incohérent ; communication impossible.

8. Contenu :

0. Normal.
2. Plans discutables, nouveaux intérêts.
4. Projets spéciaux ; excessivement religieux.
6. Idées de grandeur ou paranoïa ; idées de persécution.
8. Délires, hallucinations.

9. Comportement perturbateur ou agressif :

0. Absent ; coopère.
2. Sarcastique ; parfois virulent, réservé.
4. Exigeant, fait des menaces dans le service.
6. Menace l'évaluateur, crie ; entrevue difficile.
8. Violent ; destructeur ; entrevue impossible.

10. Apparence :

0. Tenue et apparence appropriées.
1. Légèrement débraillé.
2. Toilette laissant à désirer ; modérément débraillé ; tenue trop recherchée.
3. Débraillé ; partiellement habillé ; maquillage voyant.
4. Tenue tout à fait débraillée ; décorations ; accoutrement bizarre.

11. Lucidité :

0. Présente ; reconnaît sa maladie ; reconnaît la nécessité d'un traitement.
1. Reconnait qu'il peut être malade.
2. Reconnait le changement de comportement, mais nie la maladie.
3. Reconnait qu'il y a peut-être un changement de comportement, mais nie la maladie.
4. Nie tout changement de comportement.

ANNEXE 4 : CRITERES D'UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR SELON LE DSM-5 (2013) (52)

A. Au moins cinq des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale.

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

- B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les réponses à une perte significative (par exemple, deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, un manque d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés compte tenu de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considéré attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

ANNEXE 5 : ECHELLE MONTGOMERY ASBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS) (MONTGOMERY ET ASBERG, 1979) (48)

1. Tristesse apparente :

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

0. Pas de tristesse.
- 1.
2. Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté.
- 3.
4. Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
- 5.
6. Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2. Tristesse exprimée :

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0. Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
- 1.
2. Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
- 3.
4. Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
- 5.
6. Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3. Tension intérieure :

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0. Calme. Tension intérieure seulement passagère.
- 1.
2. Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
- 3.
4. Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 5.
6. Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4. Réduction du sommeil :

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0. Dort comme d'habitude.
- 1.
2. Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.
- 3.
4. Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.
- 5.
6. Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5. Réduction de l'appétit :

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0. Appétit normal ou augmenté.
- 1.
2. Appétit légèrement réduit.
- 3.
4. Pas d'appétit. Nourriture sans goût.
- 5.
6. Ne mange que si on le persuade.

6. Difficultés de concentration :

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0. Pas de difficulté de concentration.
- 1.
2. Difficultés occasionnelles à rassemblée ses pensées.
- 3.
4. Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.
- 5.
6. Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

7. Lassitude :

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0. Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.
- 1.
2. Difficultés à commencer des activités.
- 3.
4. Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.
- 5.
6. Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8. Incapacité à ressentir :

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0. Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.
- 1.
2. Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.
- 3.
4. Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

- 5.
6. Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9. Pensées pessimistes :

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0. Pas de pensées pessimistes.
- 1.
2. Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.
- 3.
4. Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.
- 5.
6. Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10. Idées de suicide :

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0. Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.
- 1.
2. Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.
- 3.
4. Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.
- 5.
6. Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

ANNEXE 6 : CRITERES D'UN EPISODE MIXTE SELON LE DSM-IV (1996) (53)

- A. Les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de durée) et cela presque tous les jours pendant une semaine.
- B. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations inter-personnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou il existe des caractéristiques psychotiques.
- C. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (substance donnant lieu à un abus, médicament ou autre traitement) ou d'une autre affection médicale grave (par exemple, hyperthyroïdie).

ANNEXE 7 : ECHELLE MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT OF THYMIC STATES (MATHYS) (HENRY, 2007) (51)

- | | | | |
|-----|---|---|---|
| 1. | Les couleurs me paraissent plus ternes que d'habitude. | ↔ | Les couleurs me paraissent plus vives que d'habitude. |
| 2. | Je manque de tonus. | ↔ | Je me sens physiquement tendu(e). |
| 3. | J'ai l'impression d'être anesthésié(e) sur le plan des émotions. | ↔ | J'ai parfois le sentiment de perdre le contrôle de mes émotions. |
| 4. | Je suis inhibé(e). | ↔ | Je suis désinhibé(e). |
| 5. | Je suis facilement distrait(e), la moindre chose me fait perdre mon attention. | ↔ | Soutenir mon attention me demande un effort. |
| 6. | Je suis plus sensible que d'habitude au toucher. | ↔ | Je suis moins réactif (ve) que d'habitude au toucher. |
| 7. | J'ai l'impression que mon humeur varie beaucoup en fonction de mon environnement. | ↔ | Mon humeur est monotone et peu changeante. |
| 8. | Je suis particulièrement sensible à la musique. | ↔ | Je suis plus indifférent(e) à la musique. |
| 9. | Je me sens plus vif (ve) d'esprit que d'habitude. | ↔ | Les mots ne me viennent pas facilement. |
| 10. | Je suis plus réactif (ve) à mon environnement. | ↔ | Je suis indifférent(e) à ce qui m'entoure. |
| 11. | Je me sens sans énergie. | ↔ | J'ai le sentiment d'avoir une grande énergie. |
| 12. | Mes pensées sont ralenties. | ↔ | Mes idées défilent voire se bousculent dans ma tête. |
| 13. | Je trouve la nourriture sans goût. | ↔ | Je recherche les plaisirs gastronomiques car j'en apprécie davantage les saveurs. |
| 14. | J'ai moins envie de communiquer avec les autres. | ↔ | J'ai davantage envie de communiquer avec les autres. |
| 15. | Je manque de motivation pour aller de l'avant. | ↔ | Je multiplie les projets nouveaux. |

16. Ma perte d'intérêt pour mon environnement m'empêche de gérer mon quotidien. ↔ J'ai envie de faire plus de choses que d'habitude.
17. Je prends les décisions de manière plus rapide que d'habitude. ↔ J'ai plus de difficultés que d'habitude à prendre des décisions.
18. Je ressens les émotions de manière très intense. ↔ Mes émotions sont atténuées.
19. Je suis ralenti(e) dans mes mouvements. ↔ Je suis physiquement agité(e).
20. J'ai l'impression d'être moins sensible aux odeurs que d'habitude. ↔ J'ai l'impression d'être plus sensible aux odeurs que d'habitude.

ANNEXE 8 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 1 SELON LE DSM-5 (2013) (52)

- A. A répondu aux critères d'au moins un épisode maniaque.
- B. La survenue de l'épisode ou des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié.

ANNEXE 9 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 2 SELON LE DSM-5 (2013) (52)

- A. Les critères sont remplis pour au moins un épisode hypomaniaque et au moins pour un épisode dépressif caractérisé.
- B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
- C. L'apparition de(s) l'épisode(s) hypomaniaque(s) et de(s) l'épisode(s) dépressif(s) n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.
- D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causés par l'alternance fréquente entre des périodes de dépression et d'hypomanie entraînent une souffrance importante ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

ANNEXE 10 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DU TROUBLE CYCLOTHYMIQUE SELON LE DSM-5 (2013) (52)

- A. Existence pendant au moins deux ans (au moins un chez les enfants et adolescents) de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode hypomaniaque et de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans que soient réunis les critères d'un épisode dépressif caractérisé.
- B. Durant la période de deux ans décrite ci-dessus, les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et la personne n'a pas connu de période de plus de deux mois consécutifs sans les symptômes.
- C. Les critères pour un épisode dépressif caractérisé, maniaque ou hypomaniaque n'ont jamais été réunis.
- D. Les symptômes du critère A ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique.
- E. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, substance donnant lieu à un abus, médicament) ou à une autre affection médicale (par exemple, hyperthyroïdie).
- F. Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

ANNEXE 11 : CRITERES DE DEPENDANCE SELON LE DSM-IV (1996) (53)

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu.
2. Incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter.
3. Apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage.
4. Existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant.
5. Beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets.
6. Réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance.
7. Persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

ANNEXE 12 : CRITERES D'ABUS SELON LE DSM-IV (1996) (53)

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).
3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

ANNEXE 13 : CRITERES D'UN TROUBLE DE L'USAGE DE SUBSTANCES SELON LE DSM-5 (2013) (52)

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
 2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit.
 3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets.
 4. Craving ou une envie intense de consommer le produit.
 5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
 6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.
 7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit.
 8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
 9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
 10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants.
 - a. Besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit.
 11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf diagnostic du syndrome de sevrage du produit).
 - b. Le produit (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
-
- Présence de 2 à 3 critères : Addiction légère.
 - Présence de 4 à 5 critères : Addiction modérée.
 - Présence de 6 critères ou plus : Addiction sévère.

ANNEXE 14 : ECHELLE MEDICATION ADHERENCE RATING SCALE (MARS) (THOMPSON, 1999) (218)




	Oui	Non
1. Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez-vous parfois votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. vous est-il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Mes idées sont plus claires avec les médicaments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. En continuant à prendre des médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Les médicaments me rendent lourd(e) et fatigué(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cotation :

- Non = 1 oui = 0 pour les items 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10.
- Non = 0 oui =1 pour les items 7, 8.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 18 octobre 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Pauline BARBEROT</p> <p>Sujet : Trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse : une étude menée chez 259 patients au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de Nancy.</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Pr Béatrice DEMORE, PU-PH Directeur : Pr Jean-Pierre KAHN, PU-PH Pr Béatrice DEMORE, PU-PH Juges : Dr Valérie GIBAJA, Pharmacien PH Dr Virginie NERICH, MCU-PH</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 5/03/19 7/02/19</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p> Pr J.P. Kahn</p> <p>M. B. DEMORE Professeur J.P. KAHN</p> <p>Pr B. DEMORE CEIP - Adm. Pharmacie Pharmacien gérant CHRU de Nancy Section 105832 H 29, Av. du M^e Docteur de Tassigny PUI CHRU NANCY CO 60034 - 54035 NANCY Cedex</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 16.09.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUCVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10907</p>

N° d'identification :

TITRE

**Trouble bipolaire, comorbidités addictives et observance médicamenteuse :
Une étude menée parmi 259 patients suivis au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires de
Nancy**

**Thèse soutenue le 18 octobre 2019
Par Pauline BARBEROT**

RESUME :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le trouble bipolaire est l'une des dix pathologies les plus invalidantes. Les comorbidités addictives sont fréquentes chez les patients atteints de trouble bipolaire et celles-ci influent de manière négative sur le cours de la maladie. Parallèlement, l'abus de substances psychoactives (SPA) est l'un des principaux facteurs de mauvaise observance retrouvés chez les patients atteints de trouble bipolaire. Afin d'étudier le lien entre le trouble bipolaire, les addictions et l'observance médicamenteuse, une étude a été menée au Centre Expert pour les Troubles Bipolaires (CEBP) de Nancy.

L'objectif principal de cette étude est de définir la proportion de patients bipolaires présentant des comorbidités addictives et de déterminer si ces addictions ont un impact sur leur observance médicamenteuse. L'objectif secondaire est de déterminer si certains facteurs sont associés à la présence des comorbidités addictives et s'ils ont une influence sur l'observance médicamenteuse des patients. Ces facteurs sont les suivants : la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions, la labilité émotionnelle, la thymie lors de la première visite au CEBP et le nombre d'épisodes maniaques et dépressifs passés.

Une requête dans le logiciel eBipolar utilisé au CEBP a été réalisée afin d'extraire les données et des analyses statistiques ont été effectuées.

L'échantillon est composé de 259 patients atteints de trouble bipolaire de type 1, 2 ou NOS. Un tiers d'entre eux souffrent de comorbidités addictives. Ceux-ci sont significativement moins observants que les patients sans addiction. Une moins bonne observance médicamenteuse est statistiquement corrélée à une consommation d'alcool, une labilité émotionnelle augmentée, une humeur dépressive et un nombre d'épisodes dépressifs majeurs passés inférieur. En revanche, la consommation de cannabis ou de benzodiazépines, le nombre de SPA consommées, la chronologie d'apparition entre le trouble bipolaire et les addictions, une humeur augmentée et le nombre d'épisodes maniaques passés ne semblent pas avoir d'impact. La principale limite de cette étude est le caractère déclaratif des informations recueillies auprès des patients.

La présence de comorbidités addictives chez les patients atteints de trouble bipolaire est un élément important que les cliniciens doivent prendre en compte. Une prise en charge spécifique alliant traitement pharmacologique adapté et psychothérapie ciblée afin que ces deux troubles soient traités de manière concomitante, pourrait permettre une amélioration de l'observance médicamenteuse chez ces patients.

MOTS CLES :

Trouble bipolaire – substance psychoactive – addiction – observance médicamenteuse – Medication Adherence Rating Scale – labilité émotionnelle

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Jean-Pierre KAHN	PU-PH Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Centre Psychothérapique de Nancy et CEIP-A du CHRU de Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/>
Pr Béatrice DEMORE	PU-PH Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHRU de Nancy	Thème 6