

**UNIVERSITE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT**

Année 2006

**MEMOIRE pour le
DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PSYCHIATRIE**

Présenté par :

Nom : Thiriez

Prénom : Igor

Date de naissance : 15 Décembre 1978

LES ETATS MIXTES : EVOLUTION DU CONCEPT

Directeur de Mémoire : Mme le Professeur Emmanuelle Corruble

Président du Jury : Mr le Professeur Jean Adès

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Jean Adès, pour la présidence du jury de ce mémoire. Je le remercie également pour son attention portée à la formation des internes et pour la qualité de son enseignement.

A Madame le Professeur Emmanuelle Corruble, qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail. Je la remercie d'avoir su recadrer mes efforts tout en entretenant ma curiosité et mon enthousiasme. Sa rigueur scientifique, sa patience et sa disponibilité m'ont permis de bénéficier d'une supervision remarquable.

A Monsieur le Professeur Patrick Hardy, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Ses connaissances ainsi que son expérience m'ont permis de bénéficier d'un enseignement de qualité durant mon internat. Je le remercie également pour son écoute, ses encouragements et la confiance qu'il m'a accordée dans son service.

A Madame le professeur Catherine Graindorge et madame le docteur Catherine Martelli pour leur participation au jury de ma thèse.

A mes maîtres de stage :

Madame le Professeur Hardy-Bayle

Monsieur le Professeur Bernard Granger

Monsieur le Professeur Jean-François Chevalier

Monsieur le Professeur Quentin Debray

Monsieur le Professeur Michel Reynaud

Aux docteurs Jean-Charles Pascal, André Klein, Cécile Hanon ainsi qu'à toute l'équipe de l'unité d'accueil de l'hôpital Erasme pour cette seconde renaissance.

Aux docteurs Aurélia Schneider, Gabrielle Squarcioni, Valérie Jalfre, Carole Sommet, Younes, Emmanuelle Patri, Nadine Bazin, Olivier Dublanquet et Philippe Lascar.

A mes compagnons d'internat :

Thuy,

Sophie,

Mélanie,

Jean-Pierre,

Audrey,

Laurence,

Claire,

Anne Sophie.

A ma famille :

A ma mère Catherine, pour son influence subtile et bénéfique,

A mon père Franck, mon modèle d'humanité,

A mon frère Duncan, pour cette rivalité positive et constructive,

A ma sœur Claire, pour son admiration exigeante et bienveillante,

A Bernard, pour sa patience et sa générosité,

A mon grand père Hubert, ma grand-mère Christiane,

A mon grand père Albert, ma grand-mère Françoise,

A ma cousine Claire.

A Amélie, pour son amour inestimable et épanouissant, source d'accomplissements auparavant insoupçonnables.

A mes amis, particulièrement :

A Marion, pour ce qu'elle est : *"Monday is so depressing, with you I'm so happy, I know why..."* (Religionnaire)

A Frédéric, pour son appui philosophique, historique, préscientifique et musical depuis maintenant plus de dix ans,

A Rafael, pour notre longueur d'onde "metapsychique",

A Anna, pour son rayonnement et sa sérénité,

A David, pour sa musicalité bien légitime,

A Sébastien, pour son abord "chirurgical" de la vie,

A Stéphane, Florence, Anne, Javier et Sylvia.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
INTRODUCTION.....	6
PREMIERE PARTIE : CAS CLINIQUES.....	8
I. MADemoiselle P.	9
II. MADAME G.	18
III. MONSIEUR F.	27
IV. MADemoiselle O.	34
V. MONSIEUR S.	43
VI. CONCLUSION.....	51
DEUXIEME PARTIE : REVUE DE LITTERATURE	52
I. EVOLUTION HISTORIQUE DU CONCEPT D'ETAT MIXTE.....	53
A. DES ORIGINES À KRAEPELIN	53
1. Antiquité.....	53
2. Etat des lieux au XIXe siècle.....	54
3. L'école française du XIXe siècle.....	55
B. KRAEPELIN ET WEYGANDT	57
1. La naissance du concept	57
2. L'apport de Weygandt.....	58
3. Les états mixtes selon Kraepelin	59
C. THÉORIES POST-KRAEPELINIENNES.....	63
1. L'école allemande.....	63
2. Mentzos et les états mixtes instables	64
3. Berner et l'école de Vienne.....	67
II. LES ÉTATS MIXTES AUJOURD'HUI.....	69
A. RENAISSANCE DU CONCEPT	69
1. L'entrée dans les classifications internationales	69
2. L'apport des travaux scientifiques	72
3. Le rôle des tempéraments selon Akiskal	73
B. DES PROPOSITIONS POUR DE NOUVELLES DÉFINITIONS	76
1. La manie dysphorique selon McElroy.....	76
2. La dépression mixte	78
3. Les états mixtes selon Perugi.....	80
4. Les états mixtes selon Dayer	81
5. Perspectives	83
C. L'INFLUENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	83
1. L'enjeu représenté par les états mixtes	83
2. Valproate et lithium	84
III. DE LA MANIE A L'ETAT MIXTE : LA MANIE AVEC SYMPTOMES DÉPRESSIFS	87
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	88
1. Prévalence.....	88
2. Sex Ratio	89
3. Saisonnalité.....	90
4. Données familiales.....	90
B. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉVOLUTIVES.....	91
1. Sévérité des symptômes	91
2. Caractéristiques psychotiques	92
3. Comorbidité	92
4. Stabilité inter-épisodique	95

5.	<i>Evolution</i>	96
6.	<i>Risque suicidaire</i>	99
C.	STRUCTURE FACTORIELLE DU SYNDROME MANIAQUE.....	100
1.	<i>Premières études</i>	100
2.	<i>Etudes récentes</i>	101
3.	<i>Les sous-types de manie</i>	102
D.	CONDUITE À TENIR DIAGNOSTIQUE.....	104
1.	<i>Le noyau du syndrome maniaque</i>	104
2.	<i>Sous-type de manie</i>	105
E.	APPROCHES THÉRAPEUTIQUES.....	107
1.	<i>Traitement de l'accès maniaque avec symptômes dépressifs</i>	107
2.	<i>Traitement préventif des rechutes</i>	116
3.	<i>Conduite à tenir devant un épisode maniaque avec symptômes dépressifs</i>	121
F.	DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.....	126
1.	<i>Troubles thymiques</i>	126
2.	<i>Troubles anxieux</i>	128
3.	<i>Troubles psychotiques</i>	129
4.	<i>Troubles de la personnalité</i>	133
5.	<i>Le trouble « déficit de l'attention et hyperactivité »</i>	135
6.	<i>Pathologies organiques</i>	136
7.	<i>Trouble de l'humeur induit par une substance</i>	138
G.	ETIOPATHOGÉNIE.....	140
1.	<i>Biologie</i>	140
2.	<i>Le rôle des tempéraments</i>	142
3.	<i>L'hyperesthésie affective</i>	144
IV.	LES FRONTIÈRES DE LA MIXITÉ	147
A.	LA DYSPHORIE.....	147
1.	<i>Définitions</i>	147
2.	<i>Dysphorie et troubles bipolaires</i>	149
3.	<i>Dysphorie et mixité</i>	150
B.	LA DÉPRESSION « MIXTE ».....	151
1.	<i>Emergence du concept</i>	151
2.	<i>Données récentes</i>	153
3.	<i>Une entité controversée</i>	155
C.	L'HYPOMANIE MIXTE.....	158
1.	<i>Emergence du concept</i>	158
2.	<i>Données récentes</i>	158
3.	<i>Perspectives</i>	159
D.	MANIE STUPEURUSE ET CATATONIQUE.....	159
1.	<i>Ralentissement psychomoteur et manie</i>	159
2.	<i>Catatonie et troubles bipolaires</i>	160
3.	<i>Catatonie et mixité</i>	161
E.	LES CYCLES ULTRA-ULTRARAPIDES.....	162
1.	<i>Définitions</i>	162
2.	<i>Cyclicité ou mixité ?</i>	163
F.	TROUBLES SCHIZOPHRÉNIQUES.....	165
1.	<i>Etats mixtes et schizophrénie</i>	165
2.	<i>Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur</i>	167
3.	<i>Trouble schizo-affectif</i>	168
	CONCLUSION	169
	RÉFÉRENCES	172

INTRODUCTION

La coexistence de symptômes maniaques et dépressifs aboutit à des tableaux cliniques d'une grande diversité, évoquant alors des troubles psychiatriques variés. Le diagnostic d'état mixte reste par ailleurs peu ou mal connu des cliniciens, et semble porté volontiers insuffisamment ou à l'excès. Au-delà de cette confusion sur le plan diagnostique persiste des incertitudes sur les particularités thérapeutiques des états mixtes.

Que peuvent nous apprendre les données de la littérature sur ce concept d'état mixte ? Sont-elles en mesure de pallier à ces difficultés rencontrées en pratique ? Que peuvent-elles également nous apprendre sur la nature des états mixtes ?

Dans une première partie sont exposés et discutées cinq prises en charge de patients présentant une symptomatologie mixte effectuées durant mon parcours d'interne en psychiatrie. Une seconde partie est consacrée à une revue de littérature explorant l'évolution historique du concept jusqu'à aujourd'hui puis aux données actuelles de la recherche qui concernent en majeure partie les états mixtes au sein de la manie mais également certaines formes frontières tout aussi nécessaires à explorer.

PREMIERE PARTIE :

CAS CLINIQUES

I. MADEMOISELLE P.

A. Circonstances de suivi

Suivi durant les 6 semaines d'hospitalisation dans le service de psychiatrie adulte sectorisé d'un centre hospitalier universitaire de la région parisienne en 2003 (2nd semestre d'internat).

Suivi ultérieur psychiatrique ambulatoire par un confrère sur le centre médico-psychologique du secteur depuis 2003.

B. Motif d'admission

Mademoiselle P., 23 ans est admise aux urgences après une tentative de suicide par phlébotomie. Après avoir éliminé une pathologie organique, elle est transférée à l'unité d'hospitalisation de courte durée et une consultation psychiatrique est demandée.

C. Antécédents personnels

Appendicectomie il y a 10 ans

Interruption volontaire de grossesse il y a 7 mois

Pas d'antécédents psychiatriques

D. Antécédents familiaux

1 tante suivie en psychiatrie pour trouble bipolaire depuis 20 ans et traitée par Lithium.

E. Biographie

Jusqu'à récemment, la patiente dit n'avoir jamais connu de difficultés majeures dans sa vie.

Depuis son entrée à l'école primaire, Mademoiselle P. s'est toujours beaucoup investie dans les activités sociales, sportives et extra-scolaires en tout genre. Mais elle est aussi restée très proche de sa grande sœur (de trois ans son aînée) pendant de longues années, dans une relation jugée comme très fusionnelle par leurs parents.

Le départ de cette sœur pour l'étranger (en Allemagne) il y a deux ans semble avoir été une période difficile pour la patiente. Elle dit avoir pleuré pendant plusieurs semaines et avoir passé la plupart de son temps enfermée dans sa chambre, alors inconsolable. Après quelques temps, elle dit s'être énormément rapprochée d'une copine de faculté, devenue depuis sa meilleure amie, et avec qui elle semble reproduire la relation fusionnelle avec sa sœur.

Les relations avec ses parents ont toujours été bonnes. Son père, infirmier libéral, est décrit comme assez autoritaire et psychorigide, mais semble avoir été très investi dans l'éducation de ses filles. C'est notamment à lui qu'est revenue la gestion du travail scolaire mais il a aussi encouragé la pratique du sport et a souvent passé des journées entières en vélo avec ses filles. Sa mère, secrétaire de direction, est décrite comme une femme très calme, timide et en retrait. Elle semble avoir été moins disponible que son mari durant l'enfance de sa patiente mais est toujours restée très à l'écoute de ses filles. Mademoiselle P. est aujourd'hui très proche de sa mère qu'elle considère comme une confidente rassurante lui donnant en général des conseils sages et avisés qu'elle apprécie. La relation avec son père s'est en revanche plutôt détériorée depuis l'annonce de la première relation sentimentale de la patiente à ses 17 ans. Ce dernier a tout simplement mis un terme à cette relation en appelant les parents du petit ami avant d'interdire à sa fille de sortir pendant plusieurs mois. Mademoiselle P. se souvient de l'avoir

détesté au point de souhaiter sa mort à cette période. Depuis, bien que les rapports se soient adoucis, ils restent plutôt distants et la patiente reconnaît avoir beaucoup de mal à se confier à son père.

Le travail et les études n'ont visiblement jamais posé de problème à Mademoiselle P., et ce depuis l'enfance. Il y a six ans elle obtient son baccalauréat dans la série économique avec mention assez bien et s'engage dans des études de géographie qu'elle investit immédiatement et énormément tout en conservant un nombre important d'activités et de relations en dehors.

Sur le plan sentimental, Mademoiselle P. est restée pendant 4 ans avec son second petit ami et considère cette période comme la plus heureuse de sa vie. Elle dit avoir mis fin à cette relation après être tombée amoureuse d'un autre homme il y a environ un an. Cette nouvelle relation a été plus difficile à gérer par la patiente car très instable. Cet homme marié de 35 ans était alors en proie au doute concernant son mariage et ne semblait pas prêt à prendre une décision immédiatement. Mademoiselle P. a décidé de rompre avant de découvrir un mois plus tard qu'elle était enceinte.

F. Histoire de la maladie

Les troubles de mademoiselle P. semblent remonter à la période de son interruption volontaire de grossesse sept mois plus tôt qui suit de quelques semaines sa rupture sentimentale. Lors de la découverte de cette grossesse, la rupture a déjà eu lieu, et la patiente refuse de le faire savoir à son ex-compagnon. Elle prend seule la décision de l'IVG et bénéficie du soutien de sa mère ainsi que de sa meilleure amie. L'intervention se déroule sans complications somatiques. En revanche, la patiente développe en quelques semaines une symptomatologie dépressive et

anxieuse importante. Aux sentiments de tristesse et de découragement s'associent rapidement d'importants troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement ainsi qu'une grande asthénie. Elle déserte rapidement les cours à la faculté et s'isole progressivement dans sa chambre malgré un soutien familial constant. Un grand sentiment de désespoir apparaît progressivement et des idées de mort, puis des idées suicidaires se manifestent environ 2 mois après l'IVG. La prescription d'un comprimé de bromazépam (Lexomil) par son médecin traitant à visée hypnotique se révélera efficace sur l'insomnie d'endormissement mais ne pourra empêcher l'apparition quelques jours plus tard d'une insomnie matinale avec réveil précoce. Ces réveils survenant vers quatre heures du matin s'accompagnent alors de ruminations dépressives intenses et la patiente reconnaitra plus tard n'avoir pu éviter le geste suicidaire qu'en raison de son manque de courage et du fait qu'elle réside chez ses parents.

Le traitement par bromazépam (Lexomil) est ensuite augmenté à 1 comprimé trois fois par jour et la patiente présente une amélioration partielle de sa symptomatologie anxieuse. Celle-ci permet de sortir à nouveau de chez elle et de revoir certains amis. Cependant, les idées suicidaires et les symptômes dépressifs persistent ainsi que d'importants troubles de la concentration qui l'empêchent de reprendre ses cours à la faculté.

La symptomatologie dépressive s'améliore spontanément cinq mois environ après son IVG et Mademoiselle P. reprend progressivement ses activités sociales et étudiantes malgré la persistance d'une asthénie importante.

En quelques semaines se manifestent alors un sentiment de malaise et une grande irritabilité. Mademoiselle P. entre de plus en plus en conflit avec ses parents et désire brutalement quitter le domicile parental. Ses propos deviennent rapidement agressifs et accusateurs envers son père qu'elle considère responsable de son état.

Plus de six mois après son IVG survient une fugue. Mademoiselle P. quitte brutalement le domicile de ses parents, un soir, sans le moindre bagage. Elle est retrouvée une semaine plus tard dans la rue par une amie de la famille réalisant une tentative de phlébotomie. Les pompiers sont appelés et emmènent la patiente aux urgences.

G.Examen clinique à l'admission

Entretien psychiatrique :

Réticence, banalisation du geste suicidaire

Irritabilité, opposition, agressivité

Agitation psychomotrice, logorrhée

Tachypsychie, fuite des idées, distractibilité

Pleurs, tristesse exprimée, propos suicidaires

Autodévalorisation et idées délirantes d'incurabilité et de culpabilité ("Mon père a compris que le seul moyen de m'aider, c'est de me tuer", "A quoi bon souffrir toute sa vie")

Absence de labilité de l'humeur (humeur dépressive et stable)

Absence de discordance ainsi que d'autres signes relevant du syndrome de dissociation schizophrénique.

Insomnie totale

Asthénie, altération de la mémoire et de la concentration

Symptomatologie délirante à thématique de persécution et à mécanisme intuitif et interprétatif (la père de la patiente voudrait la tuer et aurait lancé des tueurs à sa poursuite)

Absence de prise de toxique

Traitement par bromazépam (Lexomil) non interrompu

Examen somatique :

Poids : 51 Kg (perte de 6 Kg en 6 mois)

Reste de l'examen sans particularité

H. Examens para-cliniques

Bilan biologique sans anomalie

Alcoolémie négative

Recherche de toxique (sang et urine) positive aux benzodiazépines uniquement

Test de grossesse : négatif

I. Diagnostic

La chronologie d'apparition des symptômes thymiques par rapport aux symptômes délirants ainsi que la présence d'un antécédent familial de trouble bipolaire incite à privilégier le diagnostic de trouble bipolaire chez cette patiente. Nous envisageons alors le diagnostic d'épisode thymique avec caractéristiques psychotiques dans le cadre d'un trouble bipolaire.

Selon le DSM-IV, les symptômes thymiques présentés remplissent les critères de l'épisode maniaque (irritabilité, distractibilité, tachypsychie, logorrhée, agitation psychomotrice) ainsi que ceux de l'épisode dépressif (humeur dépressive constante, perte de poids, insomnie, asthénie, sentiments de culpabilité, troubles de la concentration, idées et tentative de suicide).

La patiente présente donc selon le DSM-IV un épisode thymique mixte qui correspond à la présence conjointe et supérieure à une semaine d'un épisode maniaque et d'un trouble dépressif majeur.

Les recherches d'une éventuelle prise de toxique ainsi que d'une pathologie organique s'avérant négatives, le diagnostic est donc celui d'épisode mixte avec caractéristiques psychotiques dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I.

J. Traitement

La patiente refuse activement les soins. Sa pathologie représentant une dangerosité immédiate pour elle-même, il est décidé de l'hospitaliser sur demande d'un tiers. C'est la mère de la patiente qui rédige et signe la demande émanant du tiers et Mademoiselle P est rapidement transférée dans le secteur fermé du service de psychiatrie de l'hôpital.

La présence de caractéristiques psychotiques, de troubles du comportement à type d'agitation et d'opposition est une indication à mettre en place un traitement sédatif par neuroleptiques.

Le refus de traitement nécessite l'injection de deux ampoules de Loxapac (50 mg) et ce traitement se révèle efficace sur l'agitation psychomotrice.

Il est décidé d'instaurer un traitement thymorégulateur qui sera accepté par la patiente dès le lendemain matin (Dépakote : 750 mg par jour).

Un traitement antidélirant par neuroleptiques atypiques y est associé (Zyprexa : 20 mg par jour) et le Lexomil sera poursuivi à visée anxiolytique.

Le traitement initial comporte :

Divalproate de sodium (Dépakote) : 750 mg par jour

Olanzapine (Zyprexa) : 20 mg par jour

Bromazépam (Lexomil) : 6 mg par jour

Alimémazine (Theralène) : 20 mg le soir

K. Evolution

L'agitation psychomotrice et la symptomatologie délirante régressent pour disparaître au bout d'une semaine de traitement. Le traitement thymorégulateur par Dépakote est progressivement augmenté jusqu'à 1500 mg par jour et bien toléré par la patiente sur le plan clinique et biologique. Les symptômes du registre maniaque diminuent à partir d'une semaine de traitement pour disparaître totalement trois semaines plus tard. La régression des symptômes dépressifs est plus lente si bien qu'à la fin de ses six semaines d'hospitalisation persistent une asthénie, un sentiment de tristesse et d'autodévalorisation. L'absence d'idées suicidaires et l'adhésion au traitement permettent la poursuite des soins à l'extérieur de l'hôpital.

Les explorations pratiquées au cours de l'hospitalisation à la recherche d'une pathologie organique se révèlent sans anomalies (scanner cérébral et électroencéphalogramme).

Au cours de son suivi en consultation psychiatrique, le traitement par Zyprexa sera progressivement arrêté ainsi que le Lexomil. La patiente ne conservera que son traitement thymorégulateur à visée préventive (Dépakote : 1000 mg par jour) et les symptômes dépressifs résiduels régresseront pendant l'année suivante.

Deux ans plus tard Mademoiselle P poursuit son suivi et le même traitement et n'a pas présenté de rechute depuis sa dernière hospitalisation. Elle poursuit ses études de géographie,

actuellement en maîtrise. Elle reste en bons termes avec son ex-petit ami à qui elle a finalement choisi de parler de son IVG quelques mois après l'hospitalisation.

L. Discussion

Cette vignette clinique illustre l'importance de l'évaluation du risque de passage à l'acte par le clinicien face à une symptomatologie de type mixte.

La question d'un éventuel rôle protecteur de l'inhibition psychomotrice vis-à-vis du geste suicidaire se pose ici étant donné qu'il survient une fois cette inhibition psychomotrice levée. La présence d'une excitation psychomotrice associée à des idées suicidaires représente-t-elle un facteur de risque supplémentaire de passage à l'acte suicidaire ?

Le risque de passage à l'acte hétéroagressif semble également à prendre en compte ici en raison de l'irritabilité importante et de la présence fréquente de symptômes délirants associés. Ce symptôme d'irritabilité semble particulièrement au premier plan en cas de mixité ce qui pose la question de son rôle et de ses mécanismes de survenue.

Devant une telle variété de troubles du comportement possibles, les mesures médico-légales se révèlent souvent nécessaires dans un but préventif.

Il se pose également ici la question du rapport entre mixité et virage de l'humeur (médicamenteux ou non). L'état mixte est-il un phénomène uniquement transitionnel et/ou transitoire? Un épisode mixte survient-il systématiquement suite à un épisode maniaque ou dépressif? Existe-t-il des formes stables d'état mixte?

Par ailleurs, l'interruption volontaire de grossesse semble impliquée dans la survenue de ce premier accès. Cet évènement de vie fait parti des expériences de perte au sens large du terme qui sont les plus fréquemment signalés comme facteurs précipitants du trouble bipolaire. C'est sur les épisodes inauguraux que ces évènements de vie auraient la plus forte influence, tandis que la famille, le réseau amical et les loisirs auraient plutôt un rôle protecteur.

Ce cas clinique illustre enfin l'importance du rôle du médecin traitant dans le diagnostic précoce des troubles dépressifs et bipolaires ainsi que de leur traitement. Dans ce cas précis, la patiente présentait vraisemblablement un trouble dépressif majeur au moment de la consultation du médecin traitant et n'a ni été adressée à un psychiatre, ni été traitée pour sa dépression.

II. MADAME G.

A. Circonstances de suivi

Suivi durant les 2 mois d'hospitalisation dans le service de psychiatrie adulte sectorisé d'un centre hospitalier universitaire de la région parisienne en 2003 (2nd semestre d'internat).

B. Motif d'hospitalisation

Madame G., 58 ans, est hospitalisée à la demande de son psychiatre pour épisode dépressif résistant au traitement antidépresseur.

C. Antécédents personnels médico-chirurgicaux

Hystérectomie totale en 1995 pour pathologie fibromateuse

Ulcère gastroduodéal traité en 1984

D. Antécédents personnels psychiatriques

Psychose hallucinatoire chronique suivie et traitée depuis 1987 :

- Première hospitalisation en 1984 pour épisode délirant aigu avec trouble du comportement. Hospitalisation sur la demande d'un tiers et mise en place d'un traitement par halopéridol (Haldol : 10 mg par jour).
- Deuxième hospitalisation en 1989 pour épisode dépressif sans caractéristiques psychotiques traité par clomipramine (Anafranil : 125 mg par jour).
- Troisième hospitalisation (sur demande d'un tiers) en 1993 pour décompensation délirante et passage à l'acte hétéroagressif sur un voisin, dans un contexte de rupture de traitement par halopéridol. Reprise de l'halopéridol (Haldol : 15 mg par jour).
- Quatrième hospitalisation en 1996 pour dépression sévère sans caractéristiques psychotiques avec tentative de suicide par phlébotomie au cours de l'hospitalisation. Traitement par clomipramine (Anafranil : 150 mg par jour).
- Cinquième hospitalisation en 1998 pour épisode dépressif majeur traité par fluoxétine (Prozac : 20 mg par jour) associé à de l'amitriptyline (Laroxyl : 75 mg par jour).

Suivi par un psychiatre au centre médico-psychologique de son secteur depuis 1987 avec comme traitement habituel de l'halopéridol (Haldol : 10 mg par jour)

E. Antécédents familiaux

Aucun

F. Biographie

Madame G. vit seule depuis le décès de son mari il y a 20 ans. En invalidité depuis 15 ans, elle occupe ses journées à cultiver son potager et à regarder la télévision, deux activités qu'elle affectionne. En dehors de la visite de ses deux filles une à deux fois par mois, elle reste très isolée socialement.

Madame G. est la cadette d'une fratrie de 5 enfants. Ses parents décèdent il y a une dizaine d'années à un an d'intervalle (son père d'un cancer du pancréas et sa mère dans les suites d'une hystérectomie compliquée de choc septique). Des querelles concernant l'héritage scindent la fratrie en deux clans qui cessent volontairement tout contact depuis. La patiente continue donc à entretenir des liens avec un de ses frères qui décède il y a cinq ans dans les suites d'un accident de la circulation. Elle apprend par ailleurs récemment qu'une de ses deux sœurs est également décédée mais n'a toujours pas l'intention de renouer avec son autre frère et son autre sœur.

Madame G. décrit son enfance comme heureuse et facile au sein d'un milieu aisé. Elle décide à 10 ans de devenir infirmière et, malgré la pression de ses parents, ne change pas d'avis durant les 10 années qui suivent. Elle s'engage donc dans ses études et commence à travailler dans un service de chirurgie dans lequel elle reste plus de 10 ans. Elle dit aimer son métier à l'époque malgré les propos dévalorisants de ses parents l'ayant auparavant poussée à faire médecine comme son frère aîné.

Sur le plan sentimental, Madame G. rencontre son mari à 30 ans, sans avoir connu d'autre homme auparavant. Ce mariage survient après des années de pression des parents inquiets quant au devenir de leur dernière fille en comparaison avec ses frères et sœurs, tous mariés à l'époque. Dans les cinq années qui suivent, la patiente donne naissance à deux filles.

Il y a maintenant 20 ans, la mari de Madame G. décède brutalement d'un accident vasculaire cérébral à côté d'elle au domicile. Elle se souvient encore parfaitement aujourd'hui de la scène et de sa réaction stupéfiante qui a suivi après l'annonce du décès par l'équipe des secours. L'évocation de cet événement est aujourd'hui moins douloureuse même si elle pense ne jamais s'en remettre. Les troubles psychiatriques de la patiente et sa première hospitalisation surviennent dans l'année qui suit ce décès. Suite à cette première hospitalisation, Madame G. parvient difficilement à reprendre son travail durant cinq ans au sein d'un hôpital de jour de neurologie avant d'être mise en invalidité durant sa seconde hospitalisation.

Les troubles psychiatriques de Madame G. l'empêchant de s'occuper correctement de ses filles, ces dernières sont prises en charge par les grands-parents paternels jusqu'à leur majorité. Ceci semble être une source de culpabilité intarissable chez la patiente depuis des années. Elle parvient tout de même à garder d'excellents rapports avec ses filles dont, dit-elle : "la souffrance n'a pas empêché l'épanouissement", ce qui la rassure énormément.

G.Histoire de la maladie

Le diagnostic de psychose hallucinatoire chronique est posé lors de la première hospitalisation de la patiente en 1984. Le compte rendu fait état d'un délire de persécution à mécanisme

interprétatif et intuitif sans mentionner la présence d'hallucinations ou d'automatisme mental. Ce sont les troubles du comportement qui conduisent à l'hospitalisation. La patiente est recluse à son domicile, agresse verbalement les passants qu'elle accuse de vouloir la violer. Par ailleurs, il est mentionné une participation thymique avec excitation psychomotrice et logorrhée.

Durant les quelques années qui suivent, la patiente est correctement équilibrée sous halopéridol (Haldol : 10 mg par jour) mais souffre de quelques effets secondaires intermittents (raideur et akinésie) perturbant son activité professionnelle.

La seconde hospitalisation survient lors d'un épisode dépressif évoluant depuis 3 mois, sans facteur déclenchant retrouvé. L'instauration d'un traitement par clomipramine (Anafranil : 125 mg par jour) se révèle partiellement efficace, permettant la poursuite des soins en ambulatoire. C'est durant cette hospitalisation que la patiente est mise en invalidité. La poursuite du suivi se déroule sans problème pendant quelques années jusqu'à ce que Madame G. décide d'elle-même d'arrêter son traitement par halopéridol.

La décompensation délirante a lieu trois mois plus tard sur un mode similaire à la première. Madame G. agresse physiquement un voisin et est placée à nouveau en HDT. La symptomatologie délirante est donc similaire avec la persistance de cette participation thymique d'excitation. Le traitement par halopéridol est réintroduit (Haldol : 15 mg par jour) et la patiente sort trois mois plus tard.

Les deux dernières hospitalisations sont justifiées par deux épisodes dépressifs majeurs tous deux résistants à un premier traitement antidépresseur débuté en ambulatoire.

Le dernier traitement antidépresseur en date reçu par la patiente, à savoir l'amitriptyline (Laroxyl : 75 mg par jour), est arrêté il y a deux ans. Elle poursuit depuis son suivi et son traitement par halopéridol (Haldol : 5 mg par jour) sans problème majeur.

Depuis trois mois, des symptômes dépressifs réapparaissent chez Madame G. sans notion d'un facteur déclenchant. Elle n'éprouve plus plaisir dans les activités qu'elle affectionne et passe la majeure partie de sa journée à rester au lit en raison d'une fatigue importante d'apparition progressive. Elle délaisse les tâches ménagères et s'alimente insuffisamment, de façon désorganisée. Après que Madame G. ait manqué deux consultations au centre médico-psychologique, une de ses filles alerte le psychiatre qui instaure un traitement antidépresseur par venlafaxine (Effexor). Après deux mois de traitement à doses efficaces, l'état dépressif de la patiente ne s'est pas amélioré. Son psychiatre prend la décision de l'hospitaliser en psychiatrie.

H. Clinique

Présentation négligée, incurie

Faciès figé, peu expressif, ralentissement psychomoteur

Anhédonie, aboulie, douleur morale

Sentiment de culpabilité, d'incapacité, d'inutilité : "Je ne sers à rien", "Je n'intéresse personne"
"J'ai toujours été inutile ou néfaste", "Je n'ai pas pu élever correctement mes filles", "Je suis un fardeau pour mes filles".

Hypersomnie, anorexie, amaigrissement de 4 Kg en trois mois

Troubles de la mémoire et de la concentration

Absence d'idées de mort, d'idées suicidaires

Absence de symptômes délirants

Absence de symptômes d'ordre schizophrénique

Examen clinique sans anomalies

I. Diagnostic

Trouble dépressif majeur sans caractéristiques psychotiques

J. Traitement

Compte tenu du rôle potentiellement dépressogène de l'halopéridol (Haldol), il est décidé avec l'accord du psychiatre de la patiente de l'interrompre afin de le remplacer par un neuroleptique atypique de type rispéridone (Risperdal) qui sera instauré progressivement. Le traitement antidépresseur par venlafaxine (Effexor : 150 mg par jour) ne sera pas modifié dans un premier temps.

K. Evolution

Une semaine après le début de l'hospitalisation, durant le passage de l'halopéridol (Haldol) à la rispéridone (Risperdal), la symptomatologie se modifie brutalement en l'espace d'une nuit. Le ralentissement psychomoteur cède la place à une agitation et une instabilité psychomotrice et l'hypersomnie laisse la place à une insomnie quasi-totale. La patiente déambule dans les couloirs en hurlant que les infirmières veulent lui injecter « du poison dans les veines » et en proférant des menaces de procès. Lors de l'entretien qui suit, Madame G. dévoile une symptomatologie délirante à thème de persécution mais aussi des idées délirantes d'incurabilité et de négation d'organes. L'entretien est difficilement gérable du fait de l'importante logorrhée, de la distractibilité et de l'agressivité verbale de la patiente envers le personnel présent.

Devant la suspicion de virage maniaque, il est décidé d'interrompre le traitement antidépresseur ainsi que la risperidone, de remettre en place le traitement par halopéridol mais de l'associer à un traitement thymorégulateur et à un traitement sédatif. La patiente est transférée en secteur fermé et une hospitalisation sur demande d'un tiers est mise en place avec la contribution de sa fille.

Traitement instauré :

Venlafaxine (Effexor) : arrêt

Risperidone (Risperdal) : arrêt

Halopéridol (Haldol) : 10 mg par jour

Chlorpromazine (Largactil) : 200 mg par jour

Carbonate de lithium (Teralithe LP 400) : 400 mg par jour

Acépromazine (Noctran) : 1 cp au coucher

Devant l'amélioration de la symptomatologie délirante et maniaque, la chlorpromazine (Largactil) est progressivement diminuée puis arrêtée deux semaines plus tard. La patiente sera entièrement stabilisée deux semaines après l'arrêt de la chlorpromazine (Largactil), avec un traitement associant 800 mg de carbonate de lithium (Teralithe LP 400) et 5 mg d'halopéridol (Haldol). L'halopéridol sera finalement interrompu deux semaines plus tard. Le diagnostic de psychose hallucinatoire chronique est remis en question au profit de celui de trouble bipolaire de type I.

L. Discussion

Ce cas clinique rend compte des problèmes de frontières diagnostiques ou de diagnostic différentiel entre les troubles bipolaires et certains troubles psychotiques. Ces frontières semblent particulièrement floues en cas de symptomatologie mixte. Le diagnostic de psychose hallucinatoire chronique est posé sur les bases d'une symptomatologie délirante de persécution avec troubles du comportement au domicile chez une femme de 38 ans et sur la réponse positive à l'halopéridol. D'autres éléments, tels que la participation thymique (dont la chronologie d'apparition n'est pas précisée par rapport à la symptomatologie délirante), l'absence d'hallucinations et d'automatisme mental, semblent insuffisamment pris en compte. Par la suite, le diagnostic de la patiente n'est pas remis en question alors qu'elle présente une évolution typique d'un trouble bipolaire de type I, alternant alors épisodes dépressifs majeurs et épisodes maniaques avec caractéristiques psychotique.

L'halopéridol est indiqué dans le traitement des états maniaques mais ne constitue pas en monothérapie un traitement préventif des rechutes dans le trouble bipolaire. La prescription d'un traitement thymorégulateur, en revanche indiquée, et aurait certainement joué un rôle protecteur vis à vis des rechutes observées jusque-là. De plus, il est possible que ce traitement par halopéridol soit impliqué dans la survenue des épisodes dépressifs et qu'il ait limité l'efficacité de certains traitements antidépresseurs entrepris chez la patiente.

Ce cas clinique fait également état de la fréquence élevée des tableaux mixtes constatés lors d'un virage maniaque. Le virage est survenu dans les suites de l'interruption du traitement par halopéridol, probablement induit par le traitement antidépresseur (venlafaxine). Mais le traitement neuroleptique récemment instauré (risperidone) joue-t-il un rôle dans l'apparition de cette symptomatologie mixte lors du virage maniaque de la patiente?

Par ailleurs, le traitement par sels de lithium est réputé avoir une efficacité inférieure aux anticonvulsivants dans le traitement d'un épisode mixte. Cette supériorité des anticonvulsivants n'est pourtant pas évidente en pratique. Les données actuelles sont-elles en mesure de la confirmer?

III. MONSIEUR F.

A. Circonstances de suivi

Suivi en consultation durant 5 mois dans le service de psychiatrie adulte d'un centre hospitalier universitaire parisien entre 2002 et 2003 (1^{er} semestre d'internat).

B. Motif de consultation

Monsieur F., 34 ans, est adressé en consultation de psychiatrie par son médecin traitant pour dépression.

C. Antécédents personnels médico-chirurgicaux

Colique néphrétique en 1998 avec lithiase rénale gauche

Appendicectomie en 1985

Tabagisme : 1 paquet par jour depuis 20 ans

D. Antécédents personnels psychiatriques

Néant

E. Antécédents familiaux

1 frère décédé par suicide en 1996 (pendaison) qui présentait un alcoolisme chronique

1 épisode dépressif chez la mère traité en 1989

1 oncle décédé par infarctus du myocarde en 2000

F. Biographie

Monsieur F. est le second d'une fratrie de 3 garçons. Son enfance est marquée par l'alcoolisme de son père et les fréquentes hospitalisations de celui-ci. Ce dernier vit aujourd'hui en maison de retraite en raison d'un syndrome de Korsakoff invalidant. Le patient lui rend visite rarement, environ une fois par an en compagnie de son frère cadet, et fait part du caractère éprouvant de ces entrevues avec son père.

Ce n'est que durant son adolescence et grâce à son frère aîné que Monsieur F. prend connaissance de la réelle pathologie de son père, sa mère ayant jusque là justifié ses nombreuses hospitalisations par un besoin de repos. Il prend alors progressivement conscience que les nombreux comportements étranges et agressifs qu'il constate depuis des années sont des manifestations d'ivresses fréquentes d'un père dont les périodes de sevrages ne durent rarement plus de quelques mois. Monsieur F. supportant difficilement l'ambiance chaotique du milieu familial, il s'investit progressivement dans de nombreuses activités extérieures sportives et culturelles et chez lui reste la plupart du temps dans sa chambre à travailler ses cours.

Deux ans après le départ de son frère aîné, c'est au tour de Monsieur F. de quitter le domicile familial à 19 ans pour s'installer chez sa petite amie qui deviendra sa femme trois ans plus tard. Son plus jeune frère, alors sujet à des alcoolisations de plus en plus fréquentes et importantes, décède par suicide en 1996 après une alcoolisation massive. Le patient est depuis en proie à une culpabilité intense vis à vis du décès de son frère qu'il met en lien direct avec son départ du domicile parental. Il garde également un sentiment de colère vis à vis de sa mère en raison de sa passivité face à l'alcoolisme des deux membres de la famille.

Monsieur F. travaille aujourd'hui comme assistant social dans le service de néphrologie d'un hôpital parisien et s'investit toujours dans un nombre important d'activités, notamment le bénévolat à la Croix Rouge. Selon sa femme, il est un homme très dynamique, ne supportant pas l'inactivité et sans cesse dans la recherche de nouveaux projets. Elle reste surprise de constater avec quelle efficacité Monsieur F. conjugue sa vie de famille (deux fils de 6 et 3 ans) avec ses différentes activités.

G. Histoire de la maladie

Monsieur F. est un homme dynamique d'un naturel plutôt optimiste. "hyperactif" selon sa femme, il conjugue sa vie de famille avec un travail dans lequel il s'investit énormément et passe également une partie importante de sa vie comme bénévole à la Croix Rouge. Monsieur F. dit avoir réussi à gérer parfaitement sa vie jusqu'à la naissance de son deuxième fils il y a trois ans. Depuis, il se dit tout de même plus fatigable et doit revoir à la baisse ses activités bénévoles.

Depuis environ un mois apparaissent d'importantes modifications dans le fonctionnement de Monsieur F. Il se dit très instable sur le plan émotionnel avec des réactions de colère au moindre désagrément et se surprend à ressentir plusieurs fois par jour une tristesse importante

associée à cette irritabilité. Dans ces moments de tristesse et de découragement, le patient dit penser à la mort mais sans aucun désir de mort ni idées suicidaires. Entre ces périodes de découragement, il se dit impatient et très actif sans pouvoir se concentrer suffisamment et terminer ce qu'il entreprend. Par ailleurs, il reconnaît avoir parfois des désirs inhabituels ou des projets irréalistes comme l'achat d'une voiture de sport, ce qui entraîne des conflits réguliers avec sa femme.

Au cours d'une journée, Monsieur F. peut rapidement passer d'une hyperactivité importante avec un grand besoin de communication à une grosse fatigue et une démotivation. Ses manifestations d'irritabilité sont sources de conflits sur son lieu de travail, Monsieur F. se confie récemment à son médecin traitant qui lui prescrit un bilan biologique et cardiologique avant de l'adresser en consultation de psychiatrie.

H. Examen Clinique

Bonne présentation

Distractibilité

Hyperactivité psychomotrice avec accélération du débit verbal et des processus idéiques mais discours cohérent.

Irritabilité

Hyposomnie sans fatigue (4 heures de sommeil par nuit)

Environ deux fois par jour apparaissent pendant plusieurs heures :

Sentiment de découragement

Idées de culpabilité

Tristesse avec pleurs

Anxiété

Ralentissement psychomoteur

Réactions coléreuses envers sa femme et ses enfants

Idées de mort sans idées ni projet de suicide

Absence d'idées délirantes

Absence de trouble du comportement

Absence de discordance ou d'autres signes de dissociation schizophrénique

Absence de prise de toxique, notamment d'alcool

Absence d'anomalie à l'examen clinique somatique

I. Examens para-cliniques

Bilan biologique sans particularité

Dosage des hormones thyroïdiennes : résultats normaux

Bilan cardiologique (électrocardiogramme et épreuve d'effort) sans anomalie

Un scanner cérébral pratiqué il y a une semaine ne révèle aucune anomalie

J. Diagnostic

Monsieur F. présente depuis un mois une élévation de l'humeur, de type expansive ou irritable, associée à une modification de son fonctionnement. Les symptômes qu'il présente remplissent les critères de l'épisode hypomaniaque selon le DSM-IV. En revanche, les périodes marquées par une symptomatologie de type dépressive ne suffisent pour porter le

diagnostic d'état mixte selon le DSM-IV. En effet, pour cela, les critères des épisodes maniaque et dépressif doivent être présents simultanément pendant au moins une semaine.

En revanche, selon la CIM-10, le patient présente un état mixte. Selon cette classification, l'épisode mixte se caractérise soit par la présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs.

Le diagnostic posé est donc celui d'état mixte, sans caractéristiques psychotiques ni troubles du comportement.

K. Traitement

Monsieur F. refuse l'hospitalisation qui lui est fortement recommandée. En l'absence d'arguments justifiant une hospitalisation sous contrainte, il est décidé, en accord avec le patient, de mettre en place un traitement médicamenteux et un suivi régulier et rapproché en consultation.

Que le diagnostic retenu soit celui d'épisode hypomaniaque ou celui d'épisode mixte, les antidépresseurs sont contre-indiqués car pouvant aggraver la symptomatologie du patient.

Un traitement thymorégulateur par divalproate (Dépakote) est instauré à la dose de 750 mg par jour, associé à un traitement anxiolytique par alprazolam (Xanax : 0,5 mg trois fois par jour) et à un traitement à visée hypnotique par zopiclone (Imovane : 7,5 mg au coucher).

En raison du projet d'achat inconsidéré du patient, une sauvegarde de justice est mise en place le jour de la première consultation. Un arrêt de travail de trois semaines est tout d'abord discuté puis accepté par le patient.

Traitement initial :

divalproate (Dépakote) : 750 mg par jour

alprazolam (Xanax) : 0,5 mg trois fois par jour

zopiclone (Imovane) : 7;5 mg au coucher

L. Evolution

Dans un premier temps, le traitement soulage l'anxiété du patient et augmente légèrement sa durée de sommeil. Ce n'est qu'à partir d'un dizaine de jours de traitement que les oscillations thymiques régressent. Après environ trois semaines de suivi, l'humeur semble stabilisée.

La persistance d'une légère asthénie nécessite deux semaines supplémentaires d'arrêt de travail ainsi que l'abandon de certaines activités bénévoles au grand regret du patient.

Après deux mois de suivi, le patient est toujours stabilisé sous 1000 mg par jour de divalproate (Dépakote), et les traitements anxiolytiques et hypnotiques sont tous deux interrompus.

M. Discussion

Ce cas clinique rend compte de l'absence de consensus au niveau international sur la définition d'un état mixte. Celle du DSM-IV semble restrictive alors que celle de la CIM-10 paraît au contraire beaucoup plus large. Ces systèmes de classifications catégoriels nécessitent de poser des limites à des concepts, dans le but de proposer un dénominateur commun à chaque trouble psychiatrique. Or le concept d'état mixte semble encore obscur et du moins variable selon les différents chercheurs et cliniciens.

Accepter l'alternance des symptômes maniaques et dépressifs dans la définition des états mixtes suscite de nouvelle question : où se situe la frontière entre état mixte et trouble bipolaire à cycle rapide? Voire, l'état mixte ne serait-il pas une forme extrême de trouble bipolaire à cycle rapide?

Monsieur F. semble présenter un tempérament de base hyperthymique. Ce tempérament peut-il jouer un rôle dans la survenue d'un état mixte? Qu'en est-il des autres tempéraments affectifs?

IV. MADEMOISELLE O.

A. Circonstances de suivi

Suivi durant les 8 semaines d'hospitalisation dans le service de psychiatrie adulte d'un centre hospitalier de secteur de la région parisienne entre 2004 et 2005 (5^{ème} semestre d'internat).

Suivi psychiatrique ultérieur ambulatoire par un confrère sur le centre médico-psychologique du secteur depuis 2005.

B. Motif d'admission

Mademoiselle O., 24 ans, est transférée des urgences et hospitalisée sur demande d'un tiers pour état délirant aigu avec opposition, agitation et propos suicidaires.

C. Antécédents personnels

Bouffée délirante aigue deux ans auparavant avec hospitalisation de trois semaines sur demande d'un tiers et traitement par Solian 1000mg/j.

Suivi irrégulier, rupture de traitement.

Seconde hospitalisation, d'un mois, sur demande d'un tiers il y a huit mois pour état délirant aigu, traité à nouveau par Solian. Diagnostic de schizophrénie dysthymique posé.

Suivi à nouveau irrégulier depuis.

D. Antécédents familiaux

Oncle paternel suivi en psychiatrie pour trouble bipolaire depuis vingt ans.

Grand père paternel décédé par suicide (défenestration) à 54 ans.

E. Biographie

Mademoiselle O. est fille unique et vit seule avec sa mère, une architecte de 47 ans. Ses parents sont divorcés depuis 15 ans. La patiente ne voit que rarement son père, qui vit et exerce son activité de journaliste en province.

Mademoiselle O. est étudiante, actuellement en maîtrise de sociologie.

Depuis quelques années, elle s'isole socialement et ne fréquente plus que sa meilleure amie ainsi qu'un petit ami dans une relation très instable.

Parallèlement à son isolement, ses activités sont majoritairement solitaires. Mademoiselle O. est passionnée par les films et romans de science fiction ainsi que par tout ce qui touche au paranormal.

F. Histoire de la maladie

L'enfance de la patiente n'est pas problématique. En revanche, durant l'adolescence apparaissent des difficultés relationnelles avec ses parents (quelques années après le divorce) ainsi que de multiples comportements à risque. Mademoiselle O. consomme de grandes quantités de cannabis et d'ecstasy pendant plusieurs années et réalise trois fugues d'une semaine dans un contexte d'agressivité et d'opposition à sa mère. Malgré tout, les résultats scolaires sont bons et le réseau social de la patiente reste conservé et conséquent pendant ces années d'adolescence. Il lui est proposé à plusieurs reprises de consulter une psychologue, ce qu'elle refuse catégoriquement.

Mademoiselle O. obtient par la suite son baccalauréat scientifique avec mention bien et débute ses études en faculté de sociologie.

A partir de ses vingt ans, elle s'isole progressivement et se consacre à des activités principalement solitaires au détriment de ses nombreuses relations sociales. Elle perd ainsi plusieurs de ses amis pour ne conserver que sa meilleure amie qu'elle voit régulièrement chez elle au rythme d'une fois par semaine, et son petit ami qu'elle voit moins souvent et avec lequel la relation reste instable et incertaine.

La mère de la patiente nous rapporte que malgré un ralentissement global sur le plan psychomoteur, sa fille présente durant cette période des périodes d'exaltation régulières avec sorties régulières et consommation de cannabis et d'anxiolytiques. Mademoiselle O. finit par s'isoler exclusivement dans sa chambre avec les volets fermés et se débarrasse de sa télévision il y a un peu plus de deux ans.

Une méfiance s'installe progressivement, y compris à l'égard de sa mère et finissent par apparaître des propos suicidaires et un refus alimentaire.

Mademoiselle O. est amenée aux urgences par les pompiers et hospitalisée en psychiatrie, sur demande d'un tiers (rédigée par sa mère). Le diagnostic posé est celui de bouffée délirante aiguë et un traitement par Solian à la dose de 1000 mg/j se révèle efficace en quelques semaines, si bien que la sortie peut s'effectuer trois semaines plus tard.

Le suivi est alors irrégulier et le traitement neuroleptique mal supporté par la patiente malgré sa diminution à 600 mg/j. Six mois après la sortie, mademoiselle O. ne vient plus en consultation et arrête spontanément son traitement.

Elle récidive un an après la première hospitalisation sur un mode similaire et est à nouveau hospitalisée sur la demande d'un tiers (sa mère). Elle présente alors un état délirant aux thèmes et mécanismes multiples avec une grande instabilité thymique. Le traitement par Solian est réintroduit et est une nouvelle fois efficace. La sortie s'effectue après un mois d'hospitalisation et le suivi est une nouvelle fois difficile et irrégulier. Au bout de quatre mois, la patiente arrête à nouveau son traitement (Solian : 400 mg/j) et ne consulte plus son psychiatre.

La mère de la patiente nous rapporte que depuis sa dernière sortie de l'hôpital, sa fille est moins en retrait, mais ne supporte pas le traitement en raison d'effets secondaires importants. Une prise d'une dizaine de Kilos en deux ans ainsi qu'un ralentissement global et de grandes difficultés de concentration incite sa fille à rester dans sa chambre et à ne pas reprendre ses activités d'étudiante.

En quelques mois après l'arrêt du traitement se réinstalle une angoisse importante associée à une agressivité à l'égard de sa mère.

Mademoiselle O. est donc une troisième fois hospitalisée en HDT (rédigée par sa mère) dans un état délirant aiguë avec agitation et opposition. Le bilan paraclinique réalisé aux urgences ne révèle aucune anomalie ni aucune prise de toxique.

G.Examen clinique

Patiente légèrement sédatur

Méfiance, réticence, opposition

Anxiété permanente avec hypervigilance et pleurs

Absence de signes de dissociation schizophrénique (discordance, désorganisation, pauvreté du discours, relâchement des associations).

Irritabilité

Humeur instable et rapidement changeante (en l'espace de quelques heures)

Tachypsychie et logorrhée alternant avec bradypsychie et ralentissement psychomoteur

Mégalomanie alternant avec idées de culpabilité, de désespoir et idéation suicidaire

Délire à mécanisme interprétatif et intuitif

Absence d'hallucinations retrouvées

Thématique : persécution, mysticisme, religion, science fiction

Evolution de la thématique en fonction des fluctuations de l'humeur : mégalomanie et idées de grandeur alternant avec désespoir et damnation

"Des hommes en noir vont venir me chercher pour faire des expériences et me féconder. C'est trop tard maintenant"

"J'ai été choisie pour être fécondée par des extraterrestres, à cause de mon intelligence et de mes capacités surnaturelles à les repérer."

"Je vais forcément en mourir, autant m'achever avant."

"Vous êtes un de leurs complices mais vous ne le savez pas, mais je les vaincrai grâce à mes pouvoirs."

"Le Solian m'a été donné pour faciliter la liaison à mon ovule pour la fécondation."

Reste de l'examen clinique sans particularité : absence de modification récente du poids, absence d'anomalie à l'examen neurologique.

H. Examens para-cliniques

Bilan biologique sans anomalie

Recherche de toxiques négative (sang et urines)

Test de grossesse négatif

TDM cérébral sans anomalie

I. Diagnostic

Aucun élément concernant la chronologie d'apparition des symptômes thymiques par rapport aux symptômes délirants n'est retrouvée. L'absence de dissociation schizophrénique, les antécédents familiaux, la prépondérance des éléments thymiques et l'alternance de symptômes maniaques et dépressifs à l'échelle de quelques heures incitent à poser le diagnostic d'épisode mixte avec caractéristiques psychotiques.

J. Traitement

Mademoiselle O. ayant refusé l'hospitalisation, le psychiatre des urgences opte pour la mise en place d'une HDT, considérant alors que son trouble représente un danger pour elle-même à court terme.

A son arrivée à l'hôpital psychiatrique, la patiente est mise en chambre d'isolement en vue de la prévention d'un passage à l'acte hétéro-agressif et une surveillance régulière est mise en place afin de prévenir un passage à l'acte auto-agressif.

Le traitement par Solian n'est pas réintroduit en raison de sa mauvaise tolérance (prise de poids, troubles sexuels) et de sa mauvaise acceptation par la patiente.

Un traitement thymorégulateur est introduit (Dépakote : 750 mg par jour) et associé à un traitement antidépressif par neuroleptique atypique (Zyprexa : 20 mg par jour). Ces deux traitements sont acceptés par la patiente une fois leurs finalités et leurs effets secondaires les plus courants explicités.

Le traitement initial comporte donc :

Divalproate de sodium (Dépakote) : 750 mg par jour

Olanzapine (Zyprexa) : 20 mg par jour

Diazepam (Valium) : 10 mg en cas d'anxiété

Zopiclone (Imovane) : 7,5 mg si insomnie

Loxapine (Loxapac) : 100 mg par voie intra-musculaire si agitation

K. Evolution

Le traitement thymorégulateur par Dépakote est progressivement augmenté à 1500 mg/j et assorti d'une surveillance du bilan hépatique et de la numération formule sanguine.

Les symptômes délirants régressent rapidement pour disparaître trois semaines après le début de l'hospitalisation. Son état est alors compatible avec la levée de l'HDT est son transfert en secteur ouvert.

La stabilité thymique est obtenue en deux mois de traitement. Ce sont les symptômes d'ordre maniaque qui régressent les premiers pour disparaître parallèlement aux symptômes délirants. Les symptômes dépressifs disparaissent eux, une semaine plus tard. L'irritabilité persiste pendant deux mois avant de régresser à son tour pour ne plus se manifester deux mois après le début de l'hospitalisation.

La patiente présente un état compatible avec la sortie de l'hôpital à la fin de son premier mois d'hospitalisation. Il est décidé de poursuivre le traitement en ambulatoire, l'adhésion étant jugée suffisante.

Elle débute alors un suivi avec un nouveau consultant, le traitement par Zyprexa est diminué progressivement à 10 mg. Six mois après sa sortie, Mademoiselle O. présente un état dépressif majeur qui sera traité efficacement par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine (Seropram : 40 mg/j) en ambulatoire. Au décours de cet épisode dépressif, la patiente ne conservera que son traitement thymorégulateur (Dépakote : 1000 mg/j).

Un an plus tard, un nouvel épisode dépressif sera traité efficacement, à nouveau en ambulatoire par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Effexor : 200 mg/j).

A ce jour, Mademoiselle O. a repris ses études de sociologie, actuellement en DEA, et poursuit son traitement thymorégulateur ainsi que les consultations avec son psychiatre.

L. Discussion

Ce cas clinique témoigne de la présentation atypique de certains épisodes thymiques et des difficultés diagnostiques qui en résultent.

Mademoiselle O. présente dès son premier épisode de bouffée délirante aiguë et sa première hospitalisation une symptomatologie thymique majeure. Cette symptomatologie thymique est alors reléguée au second plan au profit des symptômes délirants pour lesquels est instauré un traitement neuroleptique.

Les symptômes manifestés par la patiente au cours de sa dernière hospitalisation sont du registre thymique et délirant. L'alternance rapide ou la coexistence de symptômes maniaques et dépressifs peut pourtant facilement évoquer les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Ceci ajouté à la présence d'une symptomatologie délirante floride peut entraîner d'importants problèmes de diagnostic différentiel avec les pathologies du registre schizophrénique. L'examen clinique doit donc être particulièrement rigoureux, à la recherche de signes de dissociation schizophrénique notamment. L'interrogatoire doit aussi être poussé car pouvant apporter des éléments décisifs, notamment sur la chronologie d'apparition des symptômes délirants par rapport à la symptomatologie thymique ou sur les antécédents familiaux. Dans tous les cas, aucun diagnostic ne doit être porté de façon hâtive. La réponse au traitement et l'évolution peuvent également apporter des éléments important en vue d'un diagnostic.

Le cas de mademoiselle O. illustre également bien les difficultés de relais entre les suivis hospitaliers et ambulatoires, les difficultés de tolérance et d'observance des traitements psychotropes ainsi que la nécessité d'établir une alliance thérapeutique avec les patients présentant un trouble bipolaire.

V. MONSIEUR S.

A. Circonstances de suivi

Suivi en consultation durant 6 mois dans le service de psychiatrie adulte d'un centre hospitalier universitaire parisien entre 2002 et 2003 (1^{er} semestre d'internat).

B. Motif de consultation

Monsieur S., 28 ans, est adressé par son médecin traitant en consultation de psychiatrie pour dépression et anxiété, 1 mois après la naissance de son premier enfant présentant une mucoviscidose.

C. Antécédents personnels médico-chirurgicaux

Appendicectomie à 13 ans.

Hépatite A à 23 ans.

Troubles fonctionnels intestinaux depuis l'adolescence.

D. Antécédents personnels psychiatriques

Suivi en psychanalyse depuis 5 ans pour anxiété invalidante et troubles du sommeil.

Sous traitement antidépresseur (amitriptyline : 100 mg par jour) et anxiolytique (diazepam : 15 mg par jour) prescrit par son médecin traitant depuis 1 mois.

E. Antécédents familiaux

Mère présentant une rectocolite hémorragique traitée.

Père présentant des épisodes dépressifs récurrents, hospitalisé à plusieurs reprises en psychiatrie et sous traitement antidépresseur au long cours (venlafaxine).

Tante (sœur du père) suivie et traitée pour trouble bipolaire.

Fils présentant une mucoviscidose.

F. Biographie

L'enfance de Monsieur S., fils unique, semble marquée par la maladie de sa mère et par l'absence de son père. La mère du patient est soumise à de fréquentes et souvent spectaculaires crises marquant l'évolution de sa rectocolite hémorragique. Cette maladie chronique maternelle est alors source d'angoisses intenses chez le patient alors dans la crainte quasi-permanente du décès de sa mère. Le père du patient est lui soumis à de nombreux déplacements dans le cadre de son travail ainsi qu'à de fréquentes hospitalisations en psychiatrie pour dépression. Le patient le décrit comme doux, calme, pessimiste et peu rassurant durant son enfance.

La scolarité du patient se déroule sans problème majeur. Il est alors fréquemment décrit comme sérieux, timide et inquiet, ce qui ne l'empêche pas de se constituer un réseau social conséquent tout le long de sa scolarité. Après avoir brillamment obtenu son baccalauréat scientifique avec la mention très bien, Monsieur S. devient ingénieur informaticien et obtient rapidement la situation professionnelle stable et confortable qui est la sienne depuis 6 ans.

Son entourage, familial ou non, perçoit toujours Monsieur S. comme excessivement soucieux et pessimiste. Il reconnaît ne jamais avoir connu la sérénité et anticiper systématiquement les évènements de façon négative. Il entame alors une thérapie psychanalytique sur les conseils de sa femme, psychologue, quelques mois après son mariage. Après 5 ans de thérapie, le patient se dit globalement déçu par l'absence de régression de son anxiété et la persistance de son mal être. Après avoir bénéficié dans un premier temps d'éclaircissements quant à la survenue de son anxiété dans l'enfance, il estime ne plus avancer et songe à interrompre cette thérapie.

G.Histoire de la maladie

L'épisode actuel débute quelques semaines avant la naissance de son fils il y a un mois. La grossesse de sa femme se termine mal et la surveillance doit être renforcée. L'anxiété de Monsieur S. prend alors des proportions impressionnantes. Il appelle sa femme au téléphone une quinzaine de fois par jour ainsi que la maternité où elle est suivie, plusieurs fois par jour, en vue d'une réassurance qu'il n'obtient jamais. Des troubles du sommeil à type d'insomnie d'endormissement apparaissent de façon concomitante ainsi qu'une irritabilité et des troubles de concentration.

Le patient est rapidement mis en arrêt de travail par son médecin qui lui prescrit un anxiolytique (diazepam : 15 mg par jour). Malgré une légère sédation, l'anxiété du patient persiste durant les deux semaines précédant l'accouchement, sa femme le considérant alors comme étouffant et invivable.

Ceci n'empêche pas Monsieur S. d'assister à l'accouchement qui se déroule sans aucun problème. Quelques jours plus tard surviennent des complications respiratoires chez le

nouveau né, alors pris en charge en pédiatrie. La symptomatologie anxieuse du patient est toujours aussi intense et de fréquents conflits éclatent avec sa femme.

La suspicion de mucoviscidose est annoncée aux parents par l'équipe médicale, puis confirmé quelques jours plus tard.

Une semaine environ après l'annonce du diagnostic apparaissent les symptômes dépressifs chez le patient. Une tristesse quasi permanente s'installe, associée à des idées d'auto-dévalorisation et de culpabilité. L'irritabilité et l'agitation anxieuse persistent ainsi que les troubles de la concentration. Le patient, reste préoccupé par la maladie de son fils mais n'a plus l'envie ni le courage d'accomplir les tâches de la vie quotidienne qu'il effectuait encore correctement quelques semaines auparavant. Les moments de joie et les activités plaisantes n'existent désormais plus, même si Monsieur S. lutte et essaye en vain de se changer les idées avec la lecture et ses films. Son médecin traitant lui prescrit alors un traitement antidépresseur (amitriptyline : 75 mg puis 100 mg par jour) et renouvelle la prescription d'anxiolytique (diazepam : 15 mg par jour).

Dix jours plus tard, dans un moment de désespoir et de douleur morale intense, il avale une boîte de diazepam un soir avant d'être découvert semi-conscient par sa femme qui appelle les pompiers. Monsieur S. est pris en charge au SAU et reste hospitalisé une nuit sur l'unité d'hospitalisation de courte durée. Le psychiatre de garde lui propose une hospitalisation qu'il refuse, tout comme sa femme qui le ramène chez lui. Le patient accepte en revanche d'être suivi par un psychiatre en consultation.

H. Examen clinique

Le jour de la première consultation (deux semaines après la sortie de l'hôpital) :

Bon contact

Instabilité psychomotrice, hyperactivité désordonnée, associées à une insomnie sévère (moins de trois heures de sommeil par nuit). Ces symptômes surviennent quelques jours après la première prise d'antidépresseur il y a un mois.

Troubles de la concentration

Tachypsychie avec ruminations anxieuses et dépressives

Anxiété, irritabilité

Aboulie, anhédonie, asthénie, baisse de la libido, perte de 8 Kg en 2 mois

Idées de culpabilité par rapport à son fils : "mon fils va mourir jeune par ma faute", "il n'aura pas une vie normale comme les autres", "il va souffrir toute sa vie qu'il passera à l'hôpital en majeure partie", "je sais que tout est de ma faute, ce sont mes gènes".

Idées d'auto-dévalorisation : "je ne dois plus avoir d'enfants", "mes gènes sont mauvais", "je suis nul", "je ne suis pas capable d'avoir des enfants comme tout le monde".

Idées de désespoir : "c'est fini, ma vie est fichue, comme celle de ma femme et de mon fils".

Absence d'idées suicidaires

Absence d'idées délirantes

Absence de symptômes d'ordre schizophrénique

Absence de prise d'alcool ou d'autres toxiques, récente ou régulière

Reste de l'examen clinique sans particularités, y compris l'examen neurologique

I. Examens para-cliniques

Un bilan biologique est demandé et se révèle sans anomalie (NFS plaquettes, ionogramme, fonction rénale, fonction thyroïdienne, bilan inflammatoire).

Un TDM cérébral, auparavant demandé par le médecin traitant, s'est révélé sans anomalie.

J. Diagnostic

Le diagnostic retenu le jour de la consultation est celui de trouble dépressif majeur. En effet, selon le DSM-IV, Monsieur S. remplit les critères de l'état dépressif majeur et non ceux de l'épisode maniaque. Monsieur S. ne présente donc pas un état mixte selon le DSM-IV malgré la présence de symptômes d'excitation comme l'agitation psychomotrice et la tachypsychie. Ces symptômes d'excitation apparaissent quelques jours après la prescription d'amitriptyline de son médecin traitant, ce qui évoque un début de virage maniaque mais le tableau se stabilise au cours des deux semaines qui suivent sous antidépresseur. Ce virage maniaque incomplet sous antidépresseur se stabilise donc sous la forme d'une dépression agitée. Le geste suicidaire de Monsieur S. évoque également une levée d'inhibition en rapport avec le traitement antidépresseur par amitriptyline.

Par ailleurs, l'histoire du patient avant cet épisode suggère également la présence d'un trouble anxieux de type anxiété généralisée. Ce trouble est caractérisé par une anxiété et des soucis excessifs présents la plupart du temps et difficilement contrôlables par le patient, s'associant chez Monsieur S. à une perturbation du sommeil, une irritabilité, une agitation anxieuse, des difficultés de concentration et une fatigabilité.

K. Traitement

Le patient est tout d'abord informé de son diagnostic ainsi que de la nécessité d'une hospitalisation en psychiatrie du fait de sa sévérité. Refusant toujours toute hospitalisation et les arguments nécessaires en vue d'une hospitalisation sur demande d'un tiers étant insuffisants, il est décidé d'entamer un suivi rapproché permettant de modifier le traitement en place ainsi que de surveiller l'évolution de la symptomatologie.

Compte tenu de l'effet néfaste imputé au traitement antidépresseur par amitriptyline (Laroxyl), il est décidé d'interrompre ce traitement et d'entamer un traitement à visée thymorégulatrice : valpromide (Dépamide). Le traitement anxiolytique par diazepam (Valium) est renforcé et un traitement à visée hypnotique par acépromazine (Noctran) est instauré.

Traitement initial :

Amitriptyline (Laroxyl) : Arrêt

Valpromide (Dépamide) : 300 mg par jour

Diazepam (Valium) : 30 mg par jour

Acépromazine (Noctran) : 10 mg au coucher

L. Evolution

Le traitement thymorégulateur par valpromide (Depamide) est augmenté rapidement jusqu'à 900 mg par jour en l'espace de trois semaines. Les symptômes d'excitation sont les premiers à régresser si bien qu'en deux semaines de traitement bien conduit, l'instabilité psychomotrice et l'hyperactivité psychomotrice disparaissent. L'anxiété diminue parallèlement mais persiste de façon intermittente et se caractérise par des ruminations concernant l'avenir de son fils. Le sommeil s'améliore également rapidement sous traitement.

Au bout d'un mois de traitement, les symptômes dépressifs, bien qu'ayant régressé, persistent. Monsieur S. est toujours triste la majeure partie du temps et rumine encore des idées de culpabilité au sujet de la maladie de son fils. Les idées de désespoir ont laissé la place à des idées d'impuissance et de résignation. Le patient dit aller beaucoup mieux, se sentir moins fatigué et avoir retrouvé l'appétit qu'il avait perdu, ce qui se traduit par la reprise de 3 Kg. Mais persistent l'anhédonie, l'aboulie, l'anxiété et les troubles de la concentration.

Après deux mois de traitement, l'état du patient restant inchangé, il est décidé d'instaurer prudemment un traitement antidépresseur par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. La paroxétine (Deroxat) est débutée à faible dose (10 mg par jour), puis progressivement augmentée jusqu'à 30 mg par jour. L'amélioration des symptômes dépressifs permet à Monsieur S. de reprendre son travail un mois plus tard.

Six mois après la première consultation, Monsieur S. est stabilisé sur le plan thymique avec un traitement associant :

Valpromide (Depamide) : 900 mg par jour

Paroxétine (Deroxat) : 30 mg par jour

Diazepam (Valium) : 5 mg au coucher

Bien que diminuée, l'anxiété persiste sur un mode chronique compatible avec le diagnostic d'anxiété généralisée. Monsieur S. est adressé chez un confrère en vue d'une thérapie cognitive et comportementale.

M. Discussion

Ce cas clinique rend compte de l'effet néfaste des antidépresseurs sur certains épisodes dépressifs majeurs rencontrés en pratique. Ces patients déprimés présentent volontiers une anxiété importante et une absence de ralentissement psychomoteur, voire une agitation.

Dans le cas de Monsieur S., la prescription d'un antidépresseur tricyclique est suivie d'une aggravation de la symptomatologie ainsi que d'un geste suicidaire. Le traitement par anticonvulsivant, à visée thymorégulatrice se révèle quant à lui efficace, mais partiellement. Ce traitement thymorégulateur semble ici en effet actif sur les symptômes d'excitation mais peu actif sur les symptômes dépressifs, nécessitant l'adjonction d'un antidépresseur.

Quelle est la nature de ces épisodes dépressifs? Les symptômes d'excitation constatés doivent-ils être rattachés à la manie ou à l'anxiété? Le trouble anxieux présenté par le patient ainsi que l'histoire de la maladie inciterait plutôt à les considérer en rapport avec l'anxiété (agitation anxieuse), mais l'effet néfaste de l'antidépresseur inciterait plutôt à les considérer comme des manifestations d'ordre maniaque.

Ces épisodes peuvent-ils ou doivent-ils être considérés comme des épisodes mixtes bien que ne remplissant pas les critères de l'épisode mixte selon le DSM-IV?

Et peut-on parler de virage maniaque dans un cas comme celui-ci?

Ce cas clinique illustre également la fréquente comorbidité entre le trouble bipolaire et les troubles anxieux constatée en pratique. La présence d'un trouble anxieux peut-elle modifier la présentation d'un épisode thymique et entraîner l'apparition d'un tableau thymique mixte.

VI. CONCLUSION

Ces trois cas cliniques illustrent bien le polymorphisme des tableaux cliniques où coexistent symptômes maniaques et dépressifs ainsi que les difficultés diagnostiques entraînées par cette mixité. Le concept d'état mixte reste flou pour une grande partie des cliniciens tant au niveau du diagnostic qu'au niveau de sa compréhension. Une revue de littérature semble pouvoir apporter des éléments dans le but d'une clarification du concept. Pour cela il est nécessaire de prendre en compte les aspects historiques, les données actuelles ainsi que d'examiner les nombreuses frontières de la mixité.

DEUXIEME PARTIE :
REVUE DE LITTERATURE

I. EVOLUTION HISTORIQUE DU CONCEPT D'ETAT MIXTE

A. Des origines à Kraepelin

1. Antiquité

Manie et mélancolie figurent parmi les troubles décrits les plus précocement dans l'histoire. Ces états de dépression et d'exaltation pathologiques sont connus des médecins et des philosophes de l'ère pré Hippocratique. Certains poèmes de l'époque sont utilisés par les médecins grecs de l'antiquité, dont Hippocrate (460-337 Avant JC) qui établit la première classification des troubles mentaux comprenant mélancolie, manie et paranoïa (Angst et Marneros, 2001). Ces concepts de manie et mélancolie, beaucoup plus larges que ceux d'aujourd'hui, comprenaient certains types de schizophrénie, de troubles organiques, ainsi que les troubles schizo-affectifs.

Ce sont les descriptions d'Arrêtee de Cappadoce (premier siècle avant JC) qui contiennent les premières traces de la possible coexistence de symptômes maniaques et dépressifs. Il ne considère pas manie et mélancolie comme deux troubles distincts mais comme deux présentations différentes d'une même maladie. La manie étant pour lui le stade le plus sévère de la mélancolie comme en témoignent ces extraits de son livre (*Causes and symptoms of chronic diseases*, livre 1, chapitre 5) : « Je pense que la mélancolie n'est que le départ et qu'une partie de la manie », puis « La survenue de la manie représente une aggravation de la maladie mélancolique plus qu'une autre maladie » (Marneros, 2001). On retrouve dans ce même livre le concept moderne de manie irritable, dysphorique ou furieuse (chapitre 6) : « Chez certains patients, la manie se manifeste par de l'euphorie... Cette forme de manie ne

cause guère de soucis aux proches du patient. D'autres malades présentent en revanche une rage furieuse, réduisent leurs vêtements en lambeaux et agressent volontiers les gens qui prennent soin d'eux, certains allant même jusqu'à se suicider » (Marneros, 2001). L'ouvrage recèle également une description de ce que Kraepelin appellera plus tard la dépression agitée (chapitre 5) : « ...les mélancoliques expriment souvent uniquement de la tristesse. Mais il leur est possible d'entrer dans des états de rage et de passer ainsi une grande partie de leur vie dans une folie les poussant à des actes terribles et humiliants » (Marneros, 2001).

Sans clairement délimiter et individualiser les états mixtes, ces concepts de manie et mélancolie subsistent jusqu'au dix-neuvième siècle, soit presque durant deux millénaires.

2. Etat des lieux au XIXe siècle

La plupart des auteurs pré-kraepeliniens décrivent des formes d'états mixtes. Dès le début du dix-huitième siècle, certaines formes de mélancolie pouvant se rattacher à la mixité sont décrites par Boissier de Sauvages et William Cullen : les « melancholia enthusiastica », « melancholia furens », « melancholia moria », « melancholia saltans » et « melancholia errabunda » (Koukopoulos, 1999). Lorry décrit même en 1765 la « mania-melancholica » (Marneros, 2001).

La première classification individualisant les états mixtes est celle de Heinroth en 1818 dans son livre (*Disorders of Mental life or Mental Disorders*) où il divise les troubles mentaux en trois catégories : les états d'exaltation (hyperthymias), de dépression (asthenias), et les états mixtes nommés alors « mélange d'exaltation et de dépression » (Marneros, 2001). Cette dernière catégorie est elle-même décomposée en trois parties : « troubles mentaux mixtes », « troubles mixtes de l'humeur » et « troubles mixtes de la volonté » (tableau I). C'est principalement dans les deux dernières catégories que figurent la majorité des états mixtes.

Tableau I. - Mélange d'exaltation et de dépression selon Heinroth, 1818 (Marneros, 2001)

« troubles mixtes de l'humeur » (animi morbi complicati)	« troubles mentaux mixtes » (morbi mentis mixti)	“troubles mixtes de la volonté” (morbi voluntatis mixti, athymia)
1. Ectasis melancholica	1. Paranoia anoa	1. Panphobia, Melancholia
2. Melancholia moria	2. Paranoia anomala	hypochondriaca
3. Melancholia furens	3. Paranoia anom. maniaca	2. Athymia melancholica
4. Melancholia mixta catholica	4. Paranoia anom. catholica	3. Athymia paranoica 4. Athymia melancholico-maniaca

Le français Guislain décrit lui aussi en 1838 certaines formes d'états mixtes comme les dépressions ou exaltations « grincheuses », la « dépression avec exaltation et sottise » dont il constate une évolution longue et un pronostic défavorable (Marneros, 2001).

Wilhem Griesinger décrit également dans son ouvrage (*Pathology and treatment of Mental Illnesses*, 1845, 1861) quelques états mixtes qu'il considèrera surtout comme des états transitionnels, tout en pensant à la manière d'Arrêtée de Cappadoce que la manie naît de la mélancolie. Il déclare que ces « mid-forms » transitionnelles sont dépendantes des traits de personnalité du patient. Cette théorie sera reprise par Akiskal 150 ans plus tard (Marneros, 2001).

3. L'école française du XIXe siècle

Plus on avance dans le XIX^{ème} siècle, plus l'attention se porte vers cette cyclicité d'une partie des troubles de l'humeur. Wilhem Griesinger est un des premiers à la décrire en 1845 et ses observations se révéleront décisives dans le développement du concept de folie circulaire de l'école française (Angst et Marneros, 2001). J.R. Jacquelin Dubuisson témoigne déjà

également en 1812 dans sa *Dissertation sur la Manie* des rapports étroits entre mixité et cyclicité dans deux observations : « mélancolie compliquée d'accès maniaques qui reviennent tous les deux jours » et « mélancolie compliquée d'accès maniaques qui reviennent toutes les nuits ». Sa description d'une « manie causée par de profonds chagrins » est une remarquable observation de mélancolie, soulignant la possible instabilité des symptômes : « ..., le visage est pâle et triste, le regard est sombre et inquiet, l'aliéné recherche la solitude. Il conserve un silence morne et obstiné, ou bien il se plaint, il gémit profondément, il se répand en imprécations violentes. C'est en vain que l'on cherche à l'arracher à ses sombres idées, à ses noires rêveries ; toutes tentatives à cet égard faites par les personnes même les plus chères, tourmentent et irritent ce malheureux, et lui suscitent souvent des reproches odieux et de violentes impatiences... » (Jacquelin Dubuisson, 1812).

C'est en 1851 que Falret, élève d'Esquirol, publie ses quatorze lignes intitulées « De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancolie ». Il y décrit alors un trouble mental qu'il nomme « folie circulaire », caractérisé par un cycle continu enchaînant dépression, manie et intervalles libres (Falret, 1851). Il complétera son concept durant les trois années suivantes avec une publication : « Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'hospice de la Salpêtrière » (Angst et Marneros, 1854) et un mémoire présenté à l'académie de médecine sous le titre : « Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé » (Falret, 1854). Le concept de « Folie à double forme » de Baillarger présenté trois ans plus tard, et qui s'inspire grandement des observations de J.R. Jacquelin Dubuisson, est assez similaire, mis à part la moindre importance donnée à l'intervalle libre (Angst et Marneros, 2001). Les deux rivaux et « pères » du concept de trouble bipolaire sont à l'origine d'une avancée majeure dans le domaine de la psychiatrie.

Ces concepts de « folie circulaire » et « folie à double formes » soulèvent alors déjà quelques interrogations au sujet des états mixtes. Seraient ils donc uniquement des formes transitionnelles de troubles de l'humeur ?

B. Kraepelin et Weygandt

1. La naissance du concept

Kraepelin est le créateur du concept d'état mixte dans le sens où il parvient à clarifier et systématiser les divers travaux des auteurs le précédant afin d'établir avec son élève Weygandt ce qui reste jusqu'à aujourd'hui la plus grande avancée dans le domaine. Les rôles respectifs des deux hommes restent difficiles à distinguer autrement que par l'analyse de leurs publications.

Avant tout, il convient de préciser la conception de la vie psychique selon Kraepelin. Il la décompose en trois parties distinctes : l'humeur, la pensée et la volonté (ou activité). Ces trois domaines oscillent de façon trop intense entre deux extrêmes dans la maladie maniaco-dépressive : l'humeur entre euphorie et humeur dépressive, la pensée entre tachypsychie et bradypsychie et l'activité entre excitation psychomotrice et ralentissement voire inhibition psychomotrice. L'évolution de ces trois domaines est concordante et synchrone, vers les deux formes classiques d'épisodes thymiques. La dépression se manifeste alors par l'humeur dépressive, la bradypsychie et le ralentissement psychomoteur et la manie par l'euphorie, la tachypsychie et l'excitation psychomotrice (tableau II.). Il en va tout autrement pour les états mixtes dans lesquels l'oscillation des trois domaines est discordante.

Tableau II. - Organisation des trois domaines de la vie psychiques selon Kraepelin (Géraud, 2001)

	Humeur	Pensée	Volonté
Activation (manie)	Euphorie	Tachypsychie Fuite des idées	Excitation psychomotrice Agitation Hyperactivité
Inhibition (dépression)	Tristesse Humeur dépressive	Bradypsychie	Ralentissement psychomoteur Inhibition Stupeur

L'origine de la théorie kraepelinienne se situe probablement dans la quatrième édition de son livre de psychiatrie en 1893 où il caractérise et décrit la manie stuporeuse qu'il qualifie de « mixte » sans toutefois encore employer le terme « état mixte » (Kraepelin, 1893). Il considérera quelques années plus tard cette manie stuporeuse comme le type d'état mixte le plus « convaincant » (Marneros, 2001).

Le terme « état mixte » est mentionné pour la première fois en 1896 dans la cinquième édition de son livre mais la première évolution de sa classification se situe dans la sixième édition en 1899. Il les divise alors en deux catégories : les états maniaques avec inhibition et les états dépressifs avec excitation. Il est intéressant de constater que beaucoup d'auteurs modernes conservent cette vision dichotomique de manie et dépression mixtes dans leurs travaux après plus d'un siècle. Cela souligne déjà le caractère précurseur de la théorie kraepelinienne alors même qu'elle n'en est qu'à ses balbutiements.

2. L'apport de Weygandt

D'abord élève puis collègue de Kraepelin, Weygandt contribue également à l'évolution du concept d'état mixte. Il publie, en cette même année 1899, après la parution de la sixième

édition du livre de Kraepelin, le premier livre de psychiatrie sur les états mixtes (*Über die Mischzustände des Manisch-Depressiven Irreseins*, Sur les Etats Mixtes de la Maladie Maniaco-dépressive) (Marneros, 2001). L'influence de Kraepelin est aisément identifiable, ne serait ce que dans les descriptions cliniques ou les nombreuses références à son recueil. Weygandt explique notamment que la manifestation de la mixité est due au fait que les deux lignes de symptômes maniaques (euphorie, excitabilité et fuite des idées) et dépressifs (humeur dépressive, inhibition psychomotrice et idéique) ne sont pas stables de manière uniforme. Une labilité est pour lui possible dans chacun des trois domaines de l'humeur, de la pensée et de la psychomotricité, et ce, indépendamment. Le mélange de symptômes de ces trois domaines se traduit par un état mixte dont il individualise trois types qui sont les plus fréquents : la manie stuporeuse, la dépression agitée et la manie improductive. Il consacre les deux tiers de son livre à décrire ces états mixtes dont l'évolution est selon lui plus chronique que celle des épisodes « purs » mais dont le pronostic n'est pas différent.

3. Les états mixtes selon Kraepelin

Selon Kraepelin, les trois domaines de la vie psychique que sont l'humeur, la pensée et l'activité, peuvent donc osciller de façon décalée dans l'évolution de la maladie maniaco-dépressive (figures 1. et 2.). Les états mixtes ainsi manifestés sont alors principalement des formes transitionnelles de troubles de l'humeur, intermédiaires entre manie et dépression. Ces formes intermédiaires sont alors pour lui le signe de la parenté étroite entre manie et mélancolie et indiquent la probable unicité du processus pathologique (Hardy, 1997). Cependant il constate également des formes stables et autonomes d'états mixtes, moins fréquentes, qu'il considère comme étant les formes de maladie maniaco-dépressive au pronostic le plus péjoratif. Certaines données telles que la prédominance féminine, le

pronostic défavorable de ces états mixtes, l'évolution plus longue et la tendance à la chronicisation seront confirmées un siècle plus tard par plusieurs études. Kraepelin et Weygandt constatent également que deux tiers des patients maniaco-dépressifs présentent ou ont présenté un ou plusieurs états mixtes, de type transitionnels pour la plupart (Marneros, 2001), ce qui n'est pas très éloigné des données actuelles (entre 5% et 70%).

a. Manies mixtes

En 1913 dans la huitième édition de son livre, Kraepelin décrit six types d'états mixtes. Les trois premiers sont individualisés à partir de sa catégorie des manies inhibées (1896) et peuvent être considérées comme des manies mixtes : la manie dépressive, la manie inhibée et la manie pauvre en pensée. Elles sont toutes trois basées sur les symptômes fondamentaux de la manie, mais chacune caractérisée par la présence d'un symptôme de polarité opposé dans l'un des trois domaines de la vie psychique. Dans la manie dépressive, l'euphorie est remplacée par l'humeur dépressive, dans la manie pauvre en pensée, la fuite des idées est remplacée par une inhibition de la pensée, et enfin dans la manie inhibée, l'excitation psychomotrice est remplacée par une inhibition (Tableau III.).

b. Dépressions mixtes

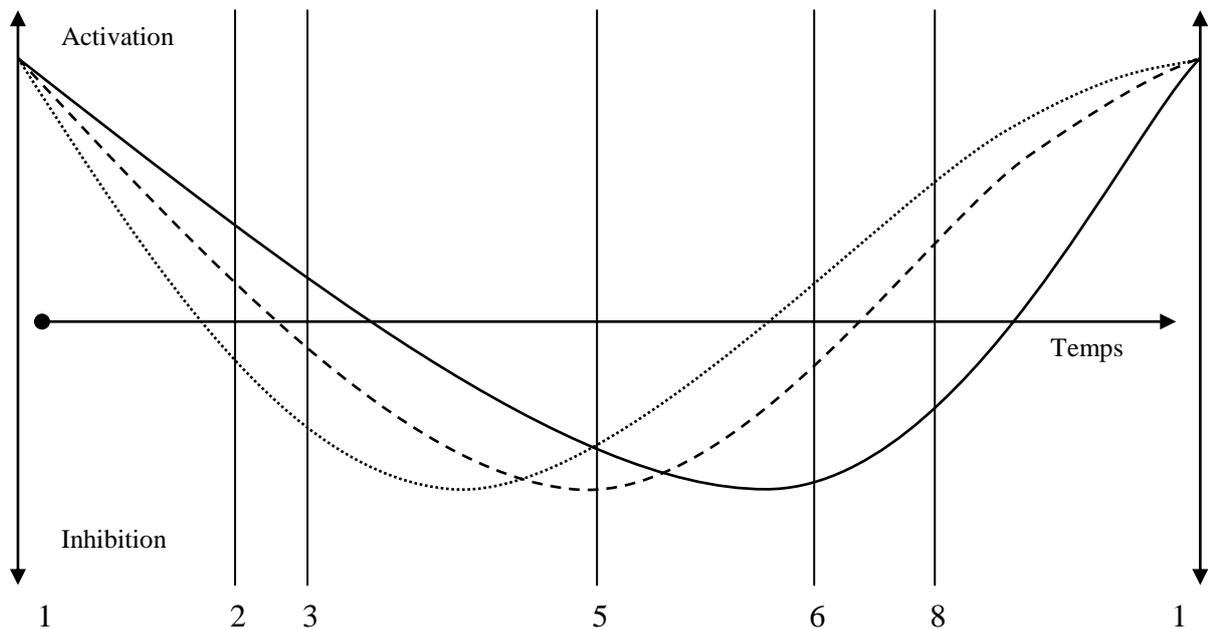
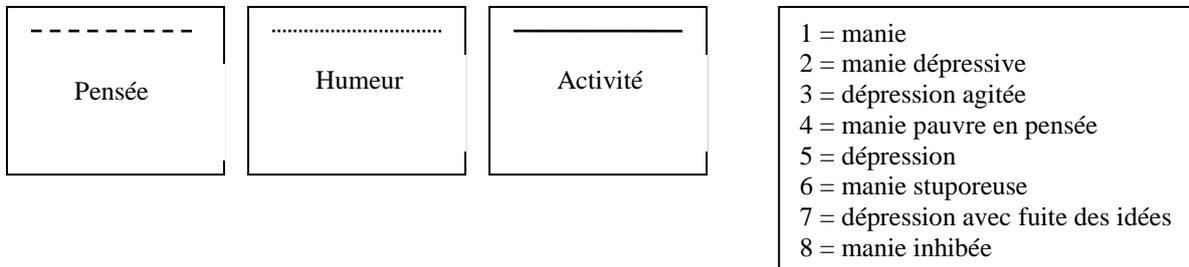
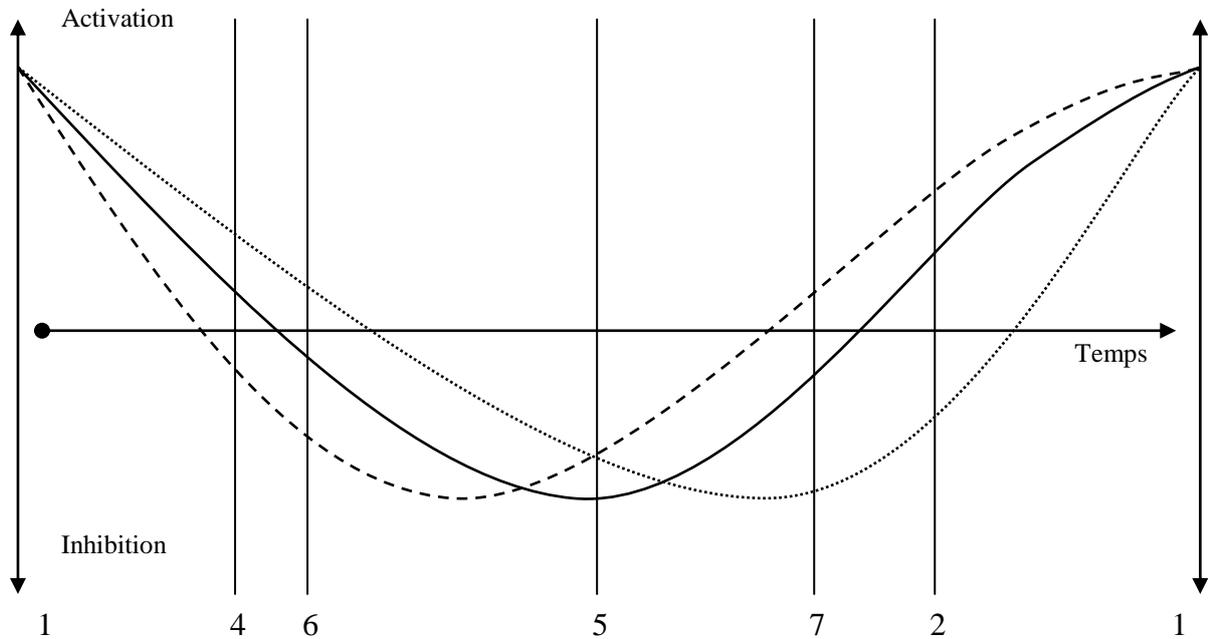
Les trois autres types d'états mixtes proviennent des dépressions excitées (1896). Ils constituent alors des dépressions mixtes : ce sont la dépression agitée, la dépression avec fuite des idées et la manie stuporeuse. Les symptômes fondamentaux sont ceux de la dépression, mais chaque type présente un des domaines de polarité opposé. La dépression agitée se caractérise par une excitation psychomotrice au lieu d'une inhibition, dans la dépression avec fuite des idées, l'inhibition de la pensée est remplacée par une fuite des idées, et enfin la

manie stuporeuse est caractérisée par l'euphorie remplaçant l'humeur dépressive (tableau III.).

Tableau III. Classification des états mixtes selon Kraepelin (Henry, 1999)

	<u>Humeur</u>	<u>Pensée</u>	<u>Activité</u>
Manie dépressive (2)	D	M	M
Dépression agitée (3)	D	D	M
Manie pauvre en pensées (4)	M	D	M
Manie stuporeuse (6)	M	D	D
Dépression avec fuite des idées (7)	D	M	D
Manie inhibée (8)	M	M	D

Figure 1. et 2. Représentation des états mixtes de la folie maniaco-dépressive selon Kraepelin (Géraud, 2001)



C. Théories post-kraepeliniennes

1. L'école allemande

Le deuxième quart du vingtième siècle est considéré comme une période moindre intérêt concernant les états mixtes. L'explication réside principalement dans un rejet massif des théories Kraepeliniennes sur la maladie maniaco-dépressive par la plupart des écoles allemandes et psychanalytiques. Cette opposition, débutée et menée par Carl Wernicke, conteste le caractère unitaire de ce concept. Lui et ses successeurs conçoivent alors la maladie maniaco-dépressive plutôt et uniquement à la manière de Falret et Baillarger comme une répétition d'épisodes alternant entre manie et mélancolie. Manies et dépressions récurrentes sont considérées séparément. La complexité de ces concepts allemands se répercute logiquement dans les classifications et distinctions multiples. Wernicke, par exemple, propose déjà en 1900 cinq types de mélancolies : affective, dépressive, agitée, hypochondriaque et atonique (Angst et Marneros, 2001). La complexité de ces concepts et classifications comparés à ceux de Kraepelin rendra leur acceptation difficile. Quelques uns de ces travaux

sont pourtant d'une importance capitale, comme la distinction des troubles affectifs unipolaires et bipolaires par Karl Kleist, élève puis collègue de Wernicke (Angst et Marneros, 2001).

La conception kraepelinienne des états mixtes se noie alors peu à peu dans cette complexité ainsi que dans les approches anthropophénoménologiques et psychodynamiques de l'époque. Ils sont progressivement reconsidérés comme une sorte de carrefour des différentes psychoses, ayant une évolution variable et imprévisible, ce qui diminue nettement l'intérêt du concept. Les classifications allemandes de l'époque, initiées par Wernicke et poursuivies par ses successeurs, ne leur laissent que peu de place. Les dernières versions complétées par Karl Leonhard distinguent les « états partiels » des « états mixtes ». Les premiers, très fréquents, sont caractérisés par la présence d'un syndrome maniaque ou dépressif incomplet. Ils s'opposent aux seconds, beaucoup plus rares et présentés comme les états mixtes de Kraepelin (Marneros, 2001).

2. Mentzos et les états mixtes instables

La seule école allemande perpétuant la tradition des états mixtes durant ces décennies d'opposition farouche est celle de Hambourg. Ceci est du en grande partie à la venue de Weygandt qui s'y installe et y exerce son influence dès le début du vingtième siècle. Les théories de Kraepelin y sont donc approfondies.

a. Les trois types d'états mixtes selon Mentzos

La deuxième monographie sur les états mixtes (*Mischzustaende und Mischbildhafte Phasische Psychosen*, 1967) paraît 68 ans après celle de Weygandt. Elle est l'œuvre de Stavros Mentzos qui y individualise trois différentes formes de mixité : les états mixtes

stables (« Mischzustaende »), les psychoses mixtes (« Mischpsychosen ») et les états mixtes instables (« Mischbild » se traduisant en anglais par « mixed-picture ») (Marneros, 2001). Les premiers sont les formes décrites par Kraepelin, superpositions de symptômes maniaques et dépressifs par une dissociation entre humeur et activité. Les seconds représentent une grande partie de ce qu'on pourrait appeler aujourd'hui les troubles schizo-affectifs. La dernière catégorie est individualisée pour la première fois par Mentzos et définie comme une alternance rapide et désynchronisée de symptômes maniaques et dépressifs.

b. Le concept d'état mixte instable

La maladie maniaco-dépressive est alors considérée comme une évolution cyclique et plus ou moins congruente des différents domaines de la vie psychique (humeur, pensée et volonté). Ils peuvent donc évoluer de manière concordante et stable vers des épisodes maniaques et dépressifs « purs », mais peuvent également évoluer de façon décalée les uns par rapport aux autres.

Dans ce cas de figure, si l'humeur, la pensée et la volonté gardent la même vitesse d'oscillation, se manifeste un état mixte kraepelinien (figures 1. et 2.). Mentzos qualifie alors ces états mixtes de « stables » en raison de cette oscillation synchronisée.

En revanche, chez certains patients, humeur, pensée et volonté oscillent de façon totalement désynchronisée et chaotique (figure 3.). Dans ce type d'état mixte, les symptômes peuvent alors alterner de façon extrêmement rapide, parfois en l'espace de quelques minutes ou quelques heures. Ces états mixtes nommés « instables » par Mentzos semblent alors mieux rendre compte de la fréquente labilité des symptômes déjà constatée auparavant par Weygandt. Par rapport aux formes stables, celles-ci prédominent chez la femme jeune et semblent corrélées à certains facteurs biologiques, les rapprochant du concept de cycles rapides qui sera défini quelques années plus tard en 1974 (Maggini et al., 2000).

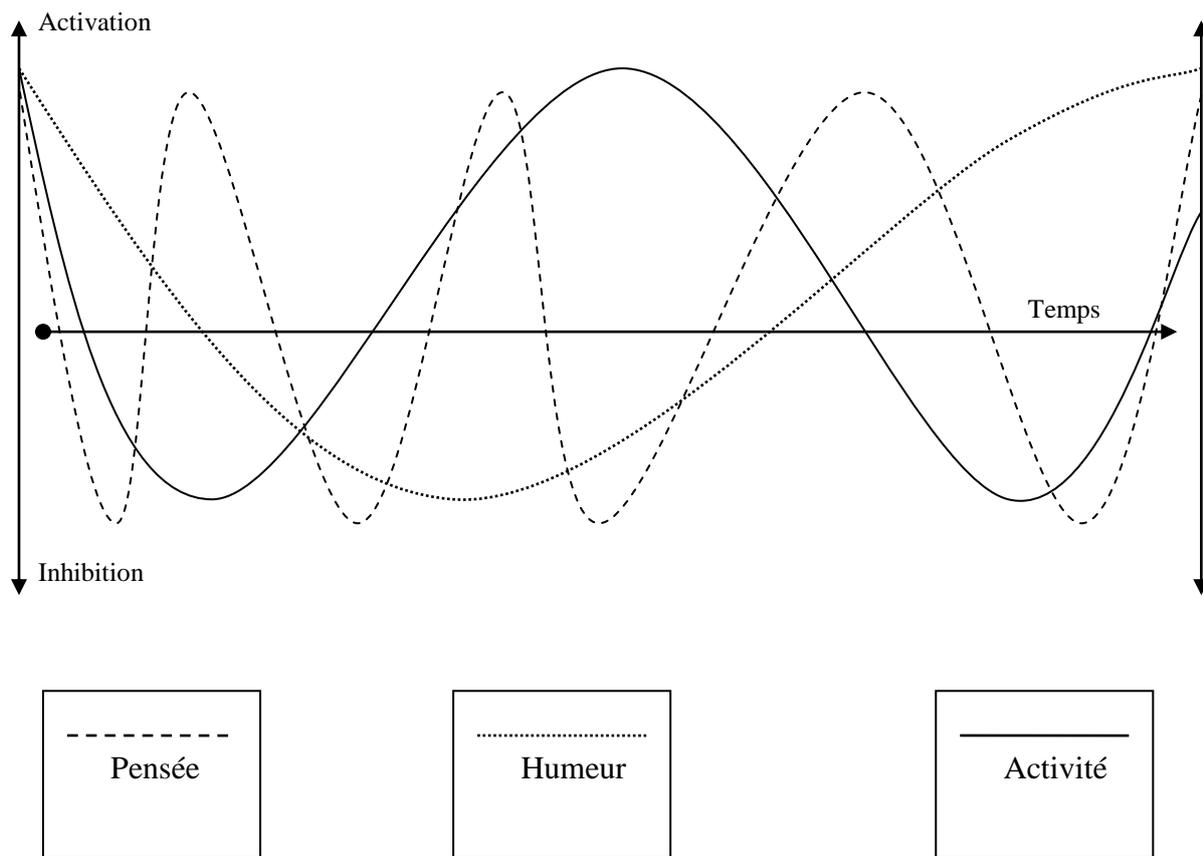
c. Une entité controversée

Mentzos observe fréquemment au cours de ces états mixtes instables des manifestations délirantes, hallucinatoires, catatoniques et confusionnelles, au point qu'il soupçonne cette instabilité d'entraîner ces manifestations psychotiques. Il considère à l'époque que les formes stables et instables sont des manifestations de différente sévérité d'un même processus pathologique rendant tout à fait possible le passage de l'un à l'autre.

Ce point de vue n'est pas réellement partagé par les auteurs contemporains de Mentzos. Si les états mixtes stables semblent appartenir à la maladie maniaco-dépressive, les états mixtes instables pourraient selon eux se rapprocher d'un éventuel carrefour entre troubles bipolaires et schizophrénie (Maggini et al., 2000 ; Marneros, 2001). Cette notion reste d'ailleurs ignorée par une grande partie de la psychiatrie actuelle.

La nosologie nord américaine, peu friande de considérations trans-nosologiques, ne retient pas cette conception des états mixtes instables dans les dernières versions du DSM. Ces présentations cliniques peuvent donc aujourd'hui inspirer des diagnostics aussi variés que ceux de trouble schizo-affectif, trouble schizophréniforme, trouble psychotique bref ou encore trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques non congruentes.

Figure 3. Représentation des états mixtes instables selon Mentzos (1967)



3. Berner et l'école de Vienne

Etats mixtes stables et instables sont malgré tout adoptés par l'école de Vienne qui les approfondit quinze ans plus tard en y introduisant une troisième perturbation possible au niveau de l'humeur : la dysphorie, considérée alors comme équivalent à l'humeur irritable. Berner, s'inspirant du modèle de Janzarik, considère donc la dysphorie comme un troisième pôle dans les troubles thymiques (Berner et al., 1987). Il adapte finalement cette vision aux états mixtes tels que les a conceptualisés Mentzos.

Au cours des états mixtes stables, l'humeur peut alors évoluer vers l'un des trois pôles dépressif, euphorique ou irritable. Ce qui peut entraîner la manifestation d'associations anhédonie/activation et euphorie/inhibition, mais aussi l'association d'une humeur dysphorique avec l'activation maniaque ou l'inhibition dépressive.

Au cours des états mixtes instables, l'humeur oscille en revanche de façon rapide et anarchique entre ces trois pôles de l'humeur, mais de façon désynchronisée par rapport aux oscillations de l'activité. Lorsque l'instabilité est légère, le tableau peut facilement évoquer un trouble anxieux, un trouble conversif ou un trouble de la personnalité de type histrionique ou borderline. En revanche, à des hauts niveaux d'instabilité, le tableau est autrement impressionnant, et peut entraîner l'apparition de symptômes psychotiques. Cette perte de contact avec la réalité pourrait s'expliquer par les oscillations incessantes du seuil de réactivité émotionnelle et des seuils perceptifs aux différents stimuli (Maggini et al., 2000). Les perturbations visuelles, cénesthésiques ou auditives entraînées pouvant aller de la simple étrangeté aux hallucinations, en passant par la déréalisation, la dépersonnalisation ou la catatonie. Il faut donc souligner une nouvelle fois le caractère trans-nosologique de ce concept d'état mixte instable qui semble autant concerner les troubles de l'humeur que les troubles psychotiques.

Les approfondissements de la théorie de Kraepelin sur les états mixtes ne bénéficient finalement pas d'un impact considérable. L'enrichissement est pourtant présent mais la redirection vers un concept trans-nosologique diminue nettement l'intérêt porté aux états mixtes. Cependant, certains aspects des travaux de Mentzos et Berner demeurent d'importance à l'heure actuelle dans l'étude des rapports entre états mixtes, troubles bipolaires et schizophrénie.

II. LES ÉTATS MIXTES AUJOURD'HUI

A. Renaissance du concept

1. L'entrée dans les classifications internationales

Les premiers critères diagnostiques des états mixtes sont issus des critères diagnostiques pour la recherche (Spitzer et al., 1978), se voulant affranchi de tout à priori étiopathogénique qui inspirera l'élaboration de la première version du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Selon cette classification, le diagnostic d'état mixte nécessite la validation des critères d'un épisode maniaque et de ceux d'un épisode dépressif.

Les états mixtes apparaissent dans le DSM dans sa troisième version révisée en 1987 (DSM-III-R). Leur définition traduit alors une certaine hésitation, tentant une sorte de consensus entre de nombreuses perspectives (tableau IV.). Ainsi ces critères sont stricts quant au degré

de la dépression associée puisque doivent s'associer à l'état maniaque les critères complets de l'épisode dépressif majeur. En revanche, le critère de durée minimale des symptômes dépressifs est réduit à un jour alors que les symptômes maniaques doivent être présents au moins deux semaines. Pour ce qui est de la relation temporelle entre symptômes maniaques et dépressifs, la présence simultanée et l'alternance rapide (à quelques jours d'intervalle) sont acceptés ce qui ne distingue pas les formes instables des formes stables. Les états mixtes semblent alors considérés comme un sous-type de manie avec une ou plusieurs irrptions dépressives dont la stabilité n'est pas obligatoire. Ils laissent également déjà entrevoir certains problèmes de diagnostic différentiels avec, d'une part, la labilité thymique de l'état maniaque, et d'autre part les cycles rapides.

Tableau IV. Critères diagnostiques de l'épisode mixte selon le DSM-III-R (APA, 1987)

-
- A.** L'épisode actuel (ou le plus récent) comprend le tableau symptomatique complet à la fois des épisodes dépressifs majeurs et des épisodes maniaques (à l'exception du critère de durée des épisodes dépressifs, une durée de deux semaines n'étant pas requise) intriqués ou alternant rapidement à intervalle de quelques jours.
 - B.** Des symptômes dépressifs marqués persistant au moins un jour entier.
-

C'est justement pour pallier ces problèmes que le DSM-IV (APA, 1994) restreint nettement la définition. N'est alors retenue que l'association simultanée des deux troubles, et ce pendant au moins une semaine pratiquement tous les jours (tableau V.). Les épisodes induits par les antidépresseurs sont désormais considérés à part en tant que « trouble de l'humeur induit par une substance, avec caractéristiques mixtes », mais les symptomatologies d'allure mixte survenant durant le traitement pharmacologique d'un état maniaque ne sont pas éliminées. L'accent est également mis sur la sévérité de l'accès sans prise en compte des formes incomplètes telles que les hypomanies mixtes ou les épisodes empruntant des symptômes maniaques et dépressifs sans répondre aux critères des deux syndromes. Mais la plus grande

limite de ce système de classification est l'absence de prise en compte des symptômes communs à la manie et à la dépression. En effet, sur les neuf items, dont cinq sont nécessaires pour établir le diagnostic d'épisode dépressif majeur, quatre sont possiblement rencontrés dans la manie : la modification du poids, les troubles du sommeil, les perturbations psychomotrices et la diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer. Il suffit donc de réunir un seul critère spécifique de l'épisode dépressif majeur chez un patient présentant un état maniaque pour remplir les critères d'état mixte. Cette définition est conservée pour la dernière version révisée du DSM : le DSM-IV-TR (APA, 2000).

Tableau V. Critères diagnostiques de l'épisode mixte selon le DSM-IV (APA, 1994)

-
- 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 au moins une semaine.
 - B.** La perturbation est suffisamment sévère pour entraîner une perturbation marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou il existe des caractéristiques psychotiques.
 - C.** Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (p. ex. hyperthyroïdie).
-

NB : Des épisodes d'allure mixte clairement secondaires à un traitement antidépresseur (médicament, électrothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de trouble bipolaire I.

La classification internationale des maladies (OMS, 1993) inclue pour la première fois les états mixtes dans sa dixième version. L'épisode mixte est alors caractérisé par la présence de symptômes hypomaniaques, maniaques et dépressifs, intriqués ou alternant rapidement (en l'espace de quelques heures), ces symptômes persistant au moins deux semaines (tableau VI.).

Tableau VI. Critères diagnostiques de l'épisode affectif mixte isolé selon la CIM-10 (OMS, 1993)

- A. L'épisode actuel est caractérisé, soit par la présence simultanée, soit par une alternance rapide (en l'espace de quelques heures), de symptômes hypomaniaques, maniaques et dépressifs.
 - B. Des symptômes maniaques et dépressifs doivent être conjointement au premier plan, la plupart du temps, pendant une durée d'au moins deux semaines.
-

CIM-10 et DSM-IV sont donc divergents, tant sur la durée (une semaine contre deux) que sur la cooccurrence des troubles. La CIM-10 conserve l'alternance rapide du DSM-III-R mais à l'échelle de quelques heures ce qui rend la distinction encore plus difficile avec la labilité de l'humeur, d'ailleurs fréquemment présente en cas d'état mixte. En revanche, l'avantage par rapport au DSM-IV est la prise en compte des hypomanies mixtes et des épisodes mixtes de moindre intensité.

2. L'apport des travaux scientifiques

Depuis la fin des années soixante dix, deux types de travaux contribuent à renouveler l'intérêt pour les états mixtes : les études sémiologiques, montrant la fréquence de l'association des symptômes maniaques et dépressifs dans les épisodes thymiques aigus, et les études évaluant l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs et thymorégulateurs, montrant ainsi leurs limites dans ces cas de figure.

La majorité des études sémiologiques concerne la manie, soulignant la rareté des états maniaques purement euphoriques et la présence fréquente de symptômes dépressifs (Kotin et Goodwin, 1972 ; Winokur et al., 1969 ; Swann et al., 1986,1993 et 1995 ; Post et al., 1989). Goodwin et Jamison, en résumant les études sur soixante dix ans, concluent en 1990 que la dépression et l'irritabilité sont plus fréquentes que l'euphorie chez les patients maniaques. Ces résultats s'accordent avec ceux de Prien et al. (1988), qui, sur une série de 103 maniaques, retrouvent seulement 33% de manie purement euphorique, le reste étant des manies présentant un nombre plus ou moins élevé de symptômes dépressifs à l'échelle de Hamilton. Toutes ces

études soulignent des difficultés thérapeutiques accrues en cas de mixité, notamment une moins bonne efficacité du lithium que dans les manies pures.

Une dizaine d'année plus tard, Koukopoulos s'intéresse à certaines formes d'épisodes dépressifs caractérisés par la présence de symptômes hypomaniaques, pour lesquels la prescription d'antidépresseurs se révélerait néfaste, aggravant le tableau clinique. Il ouvre ainsi la voie à plusieurs études sémiologiques sur la dépression : Benazzi constate en 2001 sur une cohorte de patients bipolaires de type II et unipolaires déprimés la présence d'au moins un symptôme hypomaniaque dans 90% des cas et la présence d'au moins trois symptômes chez 48,7% des patients. Ces résultats sont confirmés par Perugi et Akiskal sur une population de patients bipolaires de type I déprimés la même année. Une mauvaise réponse au traitement antidépresseur est par ailleurs souvent constatée dans ces formes d'épisodes thymiques dont la symptomatologie semble plutôt améliorée par les thymorégulateurs ou l'électroconvulsivothérapie (Koukopoulos, 1992, 1995 ; Henry et al., 2003).

3. Le rôle des tempéraments selon Akiskal

Akiskal (1992) propose un enrichissement intéressant des théories Kraepeliniennes et Hambourgeoises sur les états mixtes. Il utilise pour cela ses travaux sur les tempéraments affectifs (Akiskal et Mallya, 1987). Quelques précisions semblent donc nécessaires sur les notions de tempérament, caractère et personnalité avant d'approfondir ces données.

Considéré par Hippocrate comme l'équilibre congénital entre les quatre humeurs fondamentales, le tempérament représente la partie la plus biologique des mécanismes de la vie psychique (Kochman et Meynard, 2003). Sur cette disposition organique innée se greffe le caractère, qui lui est une empreinte. Il désigne l'ensemble des événements et des échanges que le sujet effectue avec son environnement. Les interactions continues entre tempérament et

caractère apparaissent modifier en retour cette expression naturelle des gènes. Le sujet élabore donc secondairement sa personnalité dans un temps plus tardif du développement, par une composition entre son tempérament et les acquis de son caractère.

Au niveau thymique, Akiskal reprend l'idée des états fondamentaux initiée par Griesinger en 1845 et adaptée par Kraepelin en 1913 et isole donc quatre tempéraments affectifs (tableau VII.) : hyperthymique, cyclothymique, dysthymique (ou dépressif) et irritable. Ils peuvent alors être considérés comme un facteur de vulnérabilité aux pathologies thymiques, pouvant influencer leur cours, comme des prodromes ou des états prémorbides, mais aussi comme des formes atténuées de troubles thymiques.

Tableau VII. Critères diagnostiques des tempéraments selon Akiskal (Kochman et Meynard 2003)

I. TEMPÉRAMENT CYCLOTHYMIQUE

1. Début précoce indéterminé (< 21 ans)
2. Cycles courts intermittents avec euthymie peu fréquents
3. Troubles biphasiques caractérisés par des oscillations brutales d'une phase à l'autre avec manifestations subjectives et comportementales
4. Manifestations subjectives
 - Léthargie alternant avec eutonie.
 - Pessimisme et ruminations alternant avec optimisme et attitudes insouciantes.
 - Obtusion mentale alternant avec une pensée aiguë et créative.
 - Estime de soi incertaine oscillant entre une faible confiance en soi et une confiance excessive mégalomaniaque.
5. Manifestations comportementales (de meilleure valeur diagnostique)
 - Hypersomnie alternant avec un besoin réduit de sommeil.
 - Repli introversif alternant avec une recherche sociale désinhibée.
 - Restriction de la production verbale alternant avec logorrhée.
 - Pleurs inexplicables alternant avec des plaisanteries et facéties excessives.
 - Irrégularité qualitative et quantitative marquée dans la productivité associée à des horaires inhabituellement élevés de travail.

II. TEMPÉRAMENT HYPERTHYMIQUE

1. Début précoce indéterminé (< 21 ans)
2. Traits hypomaniaques « sub-syndromiques » intermittents avec euthymie rare
3. Courts dormeurs habituels (< 6 heures même les week-ends)
4. Dénégation excessive
5. Traits de personnalité hypomaniaque
 - Irritable, gai, trop optimiste ou exubérant.
 - Naïf, trop confiant, assuré, vantard, emphatique ou mégalomaniaque.
 - Vigoureux, entreprenant, imprévoyant, prodigue, impulsif.
 - Bavard.
 - Chaleureux, avide de contact, extraverti.

- Intrusif, se mêlant de tout.
- Désinhibé, avide de sensations, avec promiscuité.

III. TEMPÉRAMENT DEPRESSIF

1. Début précoce indéterminé (< 21 ans)
2. Dépression intermittente de faible intensité, non secondaire à une pathologie non affective
3. Hypersomnolence habituelle (> 9 heures par jour)
4. Tendance à broyer du noir, anhédonie, inertie psychomotrice (pire le matin)
5. Traits de personnalité dépressive
 - Sombre, pessimiste, sans humour, incapable de s'amuser
 - Calme, silencieux, passif et indécis
 - Sceptique, hypercritique et plaintif
 - Préoccupations et ruminations
 - Conscientieux et discipliné
 - Autocritique, reproches et péjorations à propos de soi-même
 - Préoccupation pour son inadéquation, les échecs et les événements négatifs jusqu'à jubilation morbide de ses propres échecs

IV. TEMPÉRAMENT IRRITABLE

1. Début précoce indéterminé (< 21)
2. Habituellement d'humeur changeante irritable et colérique avec euthymie peu fréquente
3. Tendance à ruminer, broyer du noir
4. Hypercritique et plaintif
5. Mauvaises plaisanteries
6. Obstructionnisme
7. Agitation dysphorique
8. Impulsivité
9. Ne remplit pas les critères de personnalité antisociale, de troubles déficitaires de l'attention résiduelle ou de troubles épileptiques.

Ainsi, selon Akiskal (1992), la survenue d'un état mixte serait due à la manifestation d'un tempérament dans un épisode thymique de polarité opposée (tempérament dépressif dans la manie et tempérament hyperthymique dans la dépression). Le tempérament cyclothymique aurait lui plutôt tendance à entraîner, lors d'un épisode dépressif, un état mixte instable (à la manière de Mentzos). Cette volonté d'élargir la conception des états mixtes en y incluant une participation des tempéraments traduit la tendance récente à élargir le spectre bipolaire. L'inclusion de formes atténuées ou d'autres dépassant les limites de l'axe I nous ramène de plus en plus au concept Kraepelinien unificateur de la maladie maniaco-dépressive. Les limites de la mixité semblent alors à l'image de celles du spectre bipolaire, encore indéterminées.

B. Des propositions pour de nouvelles définitions

1. La manie dysphorique selon McElroy

La pertinence et l'adéquation des systèmes de classifications internationaux avec la pratique clinique sont discutés par certains auteurs. En effet, la mauvaise réponse d'un état maniaque au traitement classique par lithium semble liée à la présence de symptômes dépressifs plutôt qu'à la présence d'un syndrome dépressif complet.

Un travail de synthèse déterminant est réalisé par McElroy et al. (1992) dont l'objectif est alors d'établir une revue exhaustive concernant les caractéristiques cliniques, démographiques, évolutives, biologiques, familiales, de comorbidité ou de réponse thérapeutique des états mixtes. Cette revue générale concerne dix sept études publiées entre 1969 et 1992 regroupant au total 981 patients maniaques. Il ressort de ces analyses que 50% des patients maniaques sont résistants au traitement par lithium. Ces patients présentent généralement des symptômes dépressifs et sont particulièrement exposés au suicide. L'évolution de la maladie bipolaire semble défavorable en cas de premier épisode mixte et l'association avec un alcoolisme, un abus de substance et des anomalies neuropsychiatriques (migraine, épilepsie, tumeurs cérébrales et maladies neurologiques) est fréquent en cas d'état mixte. Enfin, ces états semblent souvent induits par les antidépresseurs tricycliques. Dans sa conclusion, McElroy s'interroge quant à la pertinence de la distinction entre état mixte et manie pure. En effet, certaines données semblent les distinguer, mais d'autres suggèrent les états mixtes comme une forme particulière de manie ou un état transitionnel entre dépression et manie. McElroy plaide en revanche pour la trop grande variété des définitions et de leur inadaptation à la pratique. Elle propose donc de nouveaux critères afin d'uniformiser le type de patients inclus dans cette catégorie diagnostique qu'elle nomme "manie dysphorique" dont la prévalence est alors de 31% sur l'ensemble des 931 patients maniaques (tableau VIII.).

Tableau VIII. Critères diagnostiques pour la Manie dysphorique (McElroy, 1992)

-
- A.** Critères complets d'un syndrome maniaque ou hypomaniaque selon le DSM-III-R.
 - B.** Présence simultanée d'au moins 3 symptômes dépressifs, excluant l'insomnie, la réduction de l'appétit, l'agitation psychomotrice et la diminution des capacités de concentration.
 - C.** La présence simultanée est définie comme une symptomatologie dépressive et maniaque survenant au même moment ou alternant extrêmement rapidement en quelques minutes.
 - D.** Les symptômes maniaques et dépressifs sont simultanément présents durant au moins 24 heures.
-

L'appellation "manie" plutôt qu'"état" reflète bien l'ambivalence de l'auteur quant à la nécessité d'une distinction des états mixtes de la manie. Cette définition a toutefois le mérite de gommer certains travers de celles du DSM, à commencer par la prise en compte de certaines formes de moindre intensité. En effet, il n'est plus nécessaire de réunir les critères complets de l'épisode maniaque ou du trouble dépressif majeur. Il suffit de réunir au minimum ceux de l'épisode hypomaniaque et au moins trois symptômes dépressifs pour valider le diagnostic de manie dysphorique. Par ailleurs, de ces symptômes dépressifs sont exclus ceux rencontrés dans la manie (insomnie, diminution de l'appétit, agitation psychomotrice et diminution du pouvoir de concentration). Les critères de McElroy semblent alors bien plus représentatifs des tableaux observés en pratique.

En revanche, le problème de la temporalité n'est pas réglé puisque malgré la nécessaire simultanéité des symptômes maniaques et dépressifs pendant au moins vingt quatre heures, leur alternance en quelques minutes est acceptée. Là encore, la distinction avec la labilité de l'humeur des états maniaques est loin d'être évidente. L'appellation « manie dysphorique » souffre par ailleurs de la variabilité de signification du terme « dysphorie » selon les différentes écoles.

Ces critères diagnostiques de l'université de Cincinnati restent tout de même une avancée importante dans l'élaboration de la définition des états mixtes.

2. La dépression mixte

Les critères de McElroy ne prennent pourtant pas en compte la totalité des états mixtes constatés en clinique. En effet la plupart des études de l'époque s'intéressent à la

présence de symptômes dépressifs au cours des états maniaques. Mais à partir des observations et travaux de Koukopoulos, la question de symptômes maniaques (ou hypomaniaques) au cours de états dépressifs va progressivement susciter de plus en plus d'intérêt. Dès 1992, à partir de plusieurs cas, il décrit un état qu'il considère comme mixte et qu'il nommera en 1995 "dépression anxieuse excitée". Il s'agit pour lui d'un épisode dépressif majeur avec signes d'excitation sans ralentissement psychomoteur et avec présence d'une grande expressivité émotionnelle qui ne répond pas au diagnostique d'état mixte du DSM. Ces cas sont décrits à partir de sujets présentant des dépressions majeures s'aggravant sous traitement antidépresseur et s'améliorant avec les neuroleptiques, le lithium, les anticonvulsivants ou les benzodiazépines mais aussi l'électroconvulsivothérapie. Ces sujets sont selon Koukopoulos souvent considérés comme "histrioniques" ou présentant un autre trouble de la personnalité avec dépression secondaire. Le risque suicidaire associé serait élevé et ce tableau fréquent : 30% des dépressions féminines et 16% des dépressions masculines. Plusieurs travaux suivront, révélant la fréquence importante des symptômes maniaques et hypomaniaques dans la dépression, équivalente à celle des symptômes dépressifs dans la manie. Cependant, le syndrome maniaque ou hypomaniaque est rarement complet, ne validant donc pas les critères de mixité du DSM. Et pourtant la reconnaissance de ces états semble capitale afin d'éviter la prescription d'antidépresseurs. Benazzi, proposera à plusieurs reprises en 2001 et 2003 une définition de la dépression mixte par un état dépressif majeur avec au moins trois symptômes hypomaniaques. Cette dépression mixte ainsi définie représente alors une sorte de miroir avec la manie mixte définie par McElroy. Ce concept se heurte toutefois encore à l'heure actuelle à la difficulté d'attribution de ces symptômes d'excitation. L'incertitude demeure en effet sur leur origine anxieuse ou maniaque et le diagnostic différentiel de dépression anxieuse reste souvent difficile à éliminer.

3. Les états mixtes selon Perugi

La tendance étant alors à diviser les états mixtes en manies mixtes et dépressions mixtes, selon la polarité dominante, Perugi et al. (1997) conduisent une étude dans le but de tester la validité d'une nouvelle définition unificatrice des états mixtes (tableau IX.). Ces critères insistent particulièrement sur un état d'instabilité émotionnelle dans lequel symptômes dépressifs et maniaques apparaissent simultanément ou alternent. Cette instabilité affective prolongée d'au moins deux semaines entrainerait une fluctuation des symptômes, une labilité, une irritabilité et des variations diurnes, et serait l'expression clinique d'une dysrégulation neurophysiologique sous-tendant les troubles bipolaires. Les états mixtes pourraient alors être considérés comme l'expression la plus éloquente de cette dysrégulation.

Tableau IX. Critères de Perugi pour les états mixtes (Perugi et al., 1997)

Etat d'instabilité émotionnelle et/ou de perplexité dans lequel symptômes dépressifs et maniaques apparaissent simultanément ou en alternance

A. Manifestation de symptômes extrêmes et opposés (au moins 2 des 5 suivants) :

1. Humeur (anxieuse/triste et/ou euphorique, irritable)
2. Pensée (bradypsychie et/ou tachypsychie)
3. Trouble des perceptions sensorielles (dépressive et/ou expansif)
4. Activité psychomotrice (ralentissement et/ou accélération)

B. Au moins 2 des items suivants

1. Résonance affective accentuée ou labilité de l'humeur
2. Colère/hostilité et impulsivité
3. Modification du comportement sexuel
4. Perturbation marquée du sommeil
5. Variation diurne d'au moins un symptôme de l'item A.

C. Altération des relations sociales et affectives

Dans cette étude (Perugi et al., 1997), 143 patients répondant aux critères d'état mixte selon Perugi (tableau IX.) sont comparés à 118 patients maniaques. Parmi les 143 patients mixtes, seulement 54% remplissent les critères d'état mixte selon le DSM-IV, le reste se répartissant entre épisode dépressif majeur (17%) et épisode maniaque (26%). Ces trois sous groupes ne diffèrent pas pour les caractéristiques évolutives ou tempéramentales. En revanche, des différences sont retrouvées entre les 143 patients et les 118 maniaques. Les sujets mixtes

selon cette nouvelle définition présenteraient des épisodes plus longs mais moins nombreux que ceux des patients maniaques, avec une évolution moins cyclique et une période inter-critique de moins bonne qualité. Ils débuteraient également souvent la maladie par un épisode mixte. Les tempéraments seraient surtout hyperthymiques dans le groupe des patients maniaques alors que le groupe des patients mixtes comprendrait une proportion équivalente de tempéraments dépressifs et hyperthymiques. Ces données semblent alors aller dans le sens de la théorie d'Akiskal formulée cinq ans plus tôt sur la survenue d'un état mixte lorsque l'épisode thymique et le tempérament sont de polarité opposée. Ces nouveaux critères proposés s'inspirent clairement de la vision Kraepelinienne des états mixtes. On retrouve en effet dans le critère A. les trois domaines de la vie psychique individualisés cent ans plus tôt (humeur, pensée, activité), les symptômes devant alterner entre les deux extrêmes de ces trois domaines. Le critère B. inclue les notions d'irritabilité et d'impulsivité mais n'échappe pas au phénomène de catalogue ni pratique ni convaincant et la question de l'alternance des symptômes face à la labilité thymique n'est toujours pas résolue. Au total, cette définition est tout de même une bonne synthèse des différents courants et opinions sur les états mixtes depuis Kraepelin en passant par Mentzos, McElroy et Akiskal.

4. Les états mixtes selon Dayer

Dayer s'inspire quant à lui des théories de Berner pour proposer en 2000 une définition originale incluant la dysphorie comme un syndrome aussi important pour le diagnostic que le sont les syndromes maniaques et dépressifs (Dayer et al., 2000). Ce syndrome dysphorique est tout d'abord défini à la manière allemande, c'est à dire uniquement articulé autour de la notion d'irritabilité en excluant tout élément dépressif. Trois types d'états mixtes sont alors proposés (tableau X.). Le premier correspond à l'état mixte tel qu'il est défini par le DSM-IV, c'est à

dire par la présence des syndromes maniaque et dépressifs complets. Le type II-M nécessite la présence d'un syndrome maniaque complet, d'au moins trois symptômes dépressifs (hormis l'agitation psychomotrice) et d'un syndrome dysphorique, tous devant être présents au moins vingt quatre heures. Le type II-D représente un état dépressif majeur assorti d'au moins un symptôme hypomaniaque (hormis l'agitation psychomotrice et l'irritabilité) et d'un syndrome dysphorique, tout cela simultanément pendant au moins vingt quatre heures. L'alternance des symptômes en termes de quelques minutes est toujours acceptée. Il est clair que cette définition, plus syndromique que physiologique, n'est que peu contributive au niveau de la compréhension du concept comme le souligne Swann (2000). Toutefois l'individualisation de l'irritabilité par rapport à la manie et la dépression apporte un modèle intéressant, étant donné sa manifestation fréquente dans les états mixtes.

Tableau X. Critères de Dayer pour les états mixtes (Dayer et al., 2000)

Dysphorie	<p>A. Irritabilité exprimée</p> <p>B. Au moins 2 symptômes de la liste ci-dessous :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tension interne 2) Irritabilité ou sentiment d'hostilité 3) Comportement agressif ou destructeur 4) Suspicion <p>C. Symptômes présents au moins 24 heures</p>
Etat mixte type I	<p>A. Syndromes maniaque et dépressif complets (sauf pour la durée des symptômes dépressifs qui peut être inférieure à 2 semaines), présents pratiquement tous les jours pendant au moins 1 semaine.</p>
Etat mixte type II M	<p>A. Syndrome maniaque complet (DSM-IV)</p> <p>B. Présence simultanée (ou rapide alternance en terme de minutes) d'au moins 3 symptômes dépressifs (DSM-IV) excluant l'agitation psychomotrice.</p> <p>C. Présence simultanée (ou rapide alternance en terme de minutes) d'un syndrome dysphorique.</p> <p>D. Les symptômes maniaques, dépressifs et dysphoriques sont présents simultanément au moins 24 heures.</p> <p>E. Ne remplit pas les critères de l'état mixte type I.</p>
Etat mixte type II D	<p>A. Trouble dépressif majeur (DSM-IV)</p> <p>B. Présence simultanée d'au moins 1 symptôme maniaque (DSM-IV) excluant l'agitation psychomotrice et l'irritabilité.</p> <p>C. Présence simultanée (ou rapide alternance en terme de minutes) d'un syndrome dysphorique.</p> <p>D. Les symptômes maniaques, dépressifs et dysphoriques sont présents simultanément au moins 24 heures.</p> <p>E. Ne remplit pas les critères de l'état mixte type I.</p>

5. Perspectives

Des classifications internationales aux critères proposés par certains auteurs, l'objectif reste avant tout l'uniformisation des données, afin de pouvoir comparer les études entre elles en évitant de se baser sur un présupposé théorique. Les limites sont cependant nombreuses à commencer par l'absence de critères diagnostiques spécifiques et à la sommation systématique de différents syndromes ou symptômes, ce que sous entend d'ailleurs sa dénomination. Le concept d'état mixte reste donc encore à préciser ce qui ne pourra probablement se faire qu'avec l'apport de la biologie et de la génétique. A l'heure actuelle, la mixité reste source de divergences, d'interrogations et de confusion.

C. L'influence de l'industrie pharmaceutique

1. L'enjeu représenté par les états mixtes

La renaissance du concept d'état mixte débute aux Etats-Unis à partir de la fin des années soixante-dix. Himmelhoch (1976) publie l'observation d'une dépression agitée associée à des épisodes hypomaniaques, puis Akiskal débute une série de publications à partir de 1979 traitant en partie des états mixtes. Rapidement, une collaboration internationale se crée entre ces auteurs américains et deux pays européens : l'Italie (Perugi, Koukopoulos, Benazzi...) et la France (Bourgeois, Azorin, Henry...). Cette collaboration triangulaire est à l'origine de la majeure partie des travaux publiés sur les états mixtes qui n'auraient probablement pu voir le jour sans le soutien de l'industrie pharmaceutique. Cet investissement massif n'est pas dénué d'intérêt, les états mixtes ayant une place centrale dans l'enjeu représenté par la

pharmacothérapie des troubles bipolaires. Il va de soi qu'un concept actuellement aussi flou et fragile est aisément manipulable, ce qui peut faire craindre certaines dérives étant donné le nombre limité d'auteurs et le financement quasi-systématique des études par l'industrie pharmaceutique. Les publications diverses ont d'ailleurs tendance à recommander des définitions de plus en plus larges, repoussant les limites d'une mixité dont l'individualisation est toujours loin d'être évidente. L'apport de l'industrie pharmaceutique est souvent déterminant dans la recherche et l'élaboration des classifications, mais dans ce contexte, les limites variables du concept pourraient constituer une voie grande ouverte pour généraliser des prescriptions parfois hasardeuses.

2. Valproate et lithium

Si l'efficacité des anticonvulsivants est aujourd'hui considérée comme supérieure à celle du lithium dans les états mixtes, peu de données viennent paradoxalement confirmer cette hypothèse. En effet, une série d'articles publiés entre 1992 et 1997, dont certains à partir des mêmes données, demeurent très critiquables dans leur promotion de la supériorité du divalproate face au lithium (Henry, 1999).

La première étude (Freeman et al., 1992), compare l'efficacité du valproate par rapport au lithium en double aveugle dans les états maniaques aigus, en distinguant les manies pures et les états mixtes. Les conclusions seraient que, contrairement au lithium, le valproate serait efficace en cas de score de dépression élevé durant l'épisode maniaque. Cette interprétation des résultats doit cependant être tempérée. L'étude en question, randomisée et menée en double aveugle, porte sur 27 patients en épisode maniaque selon le DSM-III-R. Le premier groupe est constitué de 13 patients qui reçoivent du lithium tandis que les 14 autres patients sont traités par valproate, pendant trois semaines. Les posologies sont suffisantes pour

atteindre d'un coté une lithiémie entre 0,8 et 1,4 mmol/L, et de l'autre un dosage sanguin moyen de valproate à 98 µg/ml. Chacun des deux groupes comprend quatre patients présentant un état mixte, évalués à partir de l'échelle de dépression SADS-C (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, change version*).

La première donnée passée sous silence est que l'étude montre l'efficacité supérieure du lithium dans les états maniaques considérés dans leur ensemble. En effet, 12 patients sur 13 répondent favorablement au lithium tandis que seulement 9 sur 14 répondent au valproate. Les auteurs parviennent en revanche à mettre en avant la supériorité du valproate par rapport au lithium dans les états mixtes car les quatre patients mixtes du groupe valproate ont répondu positivement contre trois sur quatre dans le groupe lithium. Pourtant si l'on analyse les données brutes, le valproate est certes plus efficace dans les états mixtes (4 patients sur 4) que dans les manies pures (5 patients sur 10), inférieur au lithium (9 patients sur 9) dans les manies pures, mais on ne peut affirmer qu'il lui soit supérieur dans les états mixtes. Ni la taille de l'échantillon, ni l'efficacité des deux produits dans les états mixtes (4 patients sur 4 pour le valproate, 3 patients sur 4 pour le lithium) ne permettent d'établir la supériorité du premier sur le second. Cet article tient malheureusement souvent lieu de référence et fait l'objet de multiples citations non assorties de critiques.

La même année, Freeman et Swann cosignent un article (Clothier et al., 1992) présentant les mêmes résultats issus de la même cohorte, mais en ajoutant des données sur les effets du valproate et du lithium sur l'anxiété et les éléments dépressifs des états mixtes. Ces données montrant que cette symptomatologie régresse de façon analogue quelque soit le produit utilisé...

En 1995, Bowden cite des données non publiées d'une étude réalisée par Swann, Bowden et Calabrese, qui indiqueraient que la réponse au divalproex est supérieure à celle du lithium

dans les états mixtes. La méthodologie n'est malheureusement pas présentée, toutefois l'étude évalue l'amélioration des symptômes après cinq jours de traitement seulement.

Les principaux auteurs de l'article de Freeman et al. examinent la relation entre symptômes dépressifs au cours de l'accès maniaque et la réponse au traitement (Swann et al., 1997). L'étude est randomisée en double aveugle, d'une durée de trois semaines, comparant l'efficacité du divalproex à celle du lithium, contre placebo. L'échantillon est cette fois plus important puisque 179 patients sont inclus dans neuf centres de recrutement. Tout d'abord il existe un probable biais de sélection puisque la moitié de ces patients ont des antécédents de mauvaise réponse au lithium. Les auteurs interprètent leurs données en affirmant que l'existence de symptômes dépressifs au cours de l'accès maniaque est associée à une mauvaise réponse au lithium et à une meilleure réponse au divalproex, ces résultats n'étant dus ni à des différences concernant la sévérité globale de la pathologie, ni à l'abus de substance, ni au sexe, ni à l'âge. Des critiques sont publiées après la parution de l'article signalant que les mêmes artifices sont utilisés (Woods, 1998 ; Henry, 1999). Les données brutes montrent encore une supériorité du lithium face au divalproex dans les manies pures, mais une efficacité sensiblement équivalente dans les états mixtes. Mais comme le lithium est plus efficace que le divalproex dans les manies pures, son différentiel d'efficacité entre manie pure et état mixte est significativement supérieur à celui du divalproex. C'est cette significativité qui est avancée pour conclure à la supériorité du divalproex dans les états mixtes. La faible efficacité du divalproex dans les manies pures est mise à profit pour faire ressortir sa supériorité dans les états mixtes.

Nous verrons que les résultats des études ultérieures ne permettent pas d'affirmer la supériorité d'un des trois thymorégulateurs classiques (lithium, carbamazépine, divalproex). Par ailleurs, certains neuroleptiques atypiques, comme l'olanzapine ou la risperidone, qui

semblent dévoiler des propriétés thymorégulatrices, nécessitent la même prudence dans l'analyse des données publiées.

III. DE LA MANIE A L'ETAT MIXTE : LA MANIE AVEC SYMPTOMES DÉPRESSIFS

La majorité des travaux récents mettent en évidence les états mixtes sur des échantillons de patients maniaques par la recherche de symptômes dépressifs associés. Ce type d'état mixte qui est aujourd'hui le plus documenté ne concerne donc que les patients remplissant les critères de l'épisode maniaque. Selon la définition utilisée, les patients présentant un état mixte sont individualisés par la présence d'un certain nombre de symptômes dépressifs. Ils sont alors comparés au reste des patients maniaques sur les plans épidémiologiques, clinique, évolutif et sur leur réponse au traitement.

La variabilité des appellations utilisées (état mixte, manie dysphorique, manie dépressive, manie mixte) reflète celle des critères utilisés pour définir les états mixtes. Ceci rajoute une difficulté importante dans l'uniformisation des données à l'heure actuelle.

A. Épidémiologie

1. Prévalence

Du fait de la divergence des définitions quant au nombre de symptômes dépressifs nécessaires, la prévalence des états mixtes s'étend de 5% à 70% des manies (tableau XI.).

Si un consensus existe sur la définition d'un syndrome maniaque, le nombre de symptômes dépressifs requis pour le diagnostic d'état mixte demeure source de controverses. Par ailleurs, la variabilité est même constatée entre des études utilisant les mêmes critères, ce qui souligne le manque de fiabilité de certaines définitions. Le manque de distinction entre mixité et labilité de l'humeur y est pour beaucoup, la question de la chronologie et de l'alternance entre symptômes maniaques et dépressifs n'étant pas clarifiée dans certaines classifications. La prévalence en fonction du nombre de symptômes dépressifs nécessaire au diagnostic est représentée dans le tableau XII.

Tableau XI. Prévalence des états mixtes au sein des manies

Auteur (date)	Nombre de patients	% d'états mixtes	Critères utilisés
Keller et al. (1986)	130	5%	RDC
Prien et al. (1988)	103	22%	RDC, Score de Hamilton > 15
		67%	RDC, Score de Hamilton > 7
Dell'Osso et al. (1991)	108	45	Echelle de Hamilton
Bauer et al. (1994)	37	7,8% à 68,7%	DSM-III-R et Hamilton
Dilsaver et al. (1994)	93	47%	RDC
McElroy et al. (1995)	71	34%	DSM-III-R

		40%	Cincinnati (McElroy)
Strakowski et al. (1996)	91	37%	DSM-III-R
Cassidy et al. (1997)	237	14%	DSM-III-R
Akiskal et al. (1998)	104	6,7%	DSM-IV
		37%	Cincinnati
Cassidy et al. (2001)	363	22,9%	ROC (Critères de Perugi)
		12,9%	DSM-III-R
Sato et al. (2002)	576	11,8%	DSM-IV
Gonzales-Pinto (2003)	103	24,2%	DSM-IV
Hantouche et al. (2003)	1090	30,4%	≥ 2 symptômes dépressifs

Tableau XII. Prévalence des états mixtes au sein des manies en fonction du nombre de symptômes dépressifs requis pour le diagnostic

Nombre de symptômes dépressifs requis	1	2	3	4	≥ 5
% d'états mixtes	72 %	50 %	37 %	12 %	5 %

Les symptômes dépressifs sont fréquents dans la manie. Après une revue exhaustive de la littérature, Goodwin et Jamison mentionnent la présence d'au moins un symptôme dépressif chez 72% des patients maniaques. Reste à savoir que la mixité est actuellement définie de façon catégorielle, ce qui nécessiterait un consensus sur le nombre de symptômes dépressifs nécessaires et des critères précis pour ce qui est de l'alternance possible (ou non) des symptômes.

2. Sex Ratio

La prépondérance féminine, fréquemment retrouvée dans les manies avec symptômes dépressifs, est une des rares données démographiques qui les distingue des états maniaques

dans leur ensemble (McElroy et al., 1995 ; Bauer et al. 1994 ; Akiskal et al., 1998 ; Perugi et al., 1997 ; Hantouche et al., 2003). Il semble en effet exister un certain degré de corrélation entre sexe féminin et intensité ou nombre d'éléments dépressifs dans la manie. Akiskal exploite cette donnée dans sa théorie sur les tempéraments à l'origine des états mixtes en disant que cette prédominance féminine est le reflet de la surreprésentation féminine du tempérament dépressif. Ce tempérament préexistant entraîne selon lui la manifestation de symptômes dépressifs lors de la survenue d'un état maniaque.

3. Saisonnalité

Cassidy et Carroll ont publié en 2002 un article explorant l'évolution saisonnière des épisodes maniaques ou mixtes concernant 300 patients hospitalisés pour une durée totale de l'étude de trois ans. Un pic de survenue des états maniaques se situe au début du printemps et un creux est retrouvé en fin d'automne. Les états mixtes semblent s'en distinguer avec un pic en fin d'été et un creux en Novembre, que la définition soit restreinte (DSM-III-R) ou non (au moins deux symptômes dépressifs associés à l'état maniaque). Si ces données étaient confirmées par d'autres études, elles viendraient s'ajouter à la prédominance féminine parmi les rares arguments plaidant pour l'individualisation d'une entité distincte de la manie.

4. Données familiales

Les antécédents familiaux ne diffèrent pas de ceux constatés dans les états maniaques dans leur ensemble (McElroy et al., 1995 ; Bauer et al. 1994 ; Akiskal et al., 1998 ; Perugi et al., 1997 ; Hantouche et al., 2003), excepté dans l'étude de Del'Osso (1991) qui mentionne que les apparentés des patients mixtes seraient prédisposés à présenter des troubles dépressifs,

tandis que les apparentés des patients maniaques auraient une hérédité plus marquée pour les troubles bipolaires.

B. Caractéristiques cliniques et évolutives

1. Sévérité des symptômes

Himmelhoch et al. (1976), envisagent les états mixtes comme une forme plus sévère de manie, ce qui ne sera pas confirmé dans les études ultérieures. (McElroy, 1995 ; Bauer, 1994)

L'étude de Susan McElroy et al. (1995) portant sur un total de 71 patients maniaques, ne retrouve pas de différence quant au nombre de symptômes maniaques chez les patients validant ses critères de la manie dysphorique par rapport aux reste des patients maniaques. Les scores aux échelles évaluant la symptomatologie délirante, dépressive, maniaque et le fonctionnement global ne diffèrent pas non plus, que la mixité soit définie selon le DSM-III-R ou selon les critères de Cincinnati. De plus les patients présentant une manie dysphorique ne présentent pas plus de cycles rapides, ce qui n'est pas non plus en faveur de la théorie considérant la mixité comme une forme de cycles rapides.

Bauer et al. (1994) évaluent cinq définitions différentes des états mixtes dans le but de trouver la définition optimale. Pour cela 37 patients bipolaires ont été évalués en ambulatoire sur leurs caractéristiques cliniques et démographiques. Il n'existe alors entre les patients maniaques et hypomaniaques, aucune différence aux scores de l'échelle de dépression (Hamilton), ni aucune différence en terme de nombre de symptômes dépressifs présents, et ce quelque soit la définition employée. La sévérité des symptômes maniaques ne semble alors pas corrélée à la présence de symptômes dépressifs. Il semble toutefois difficile de tirer des conclusions avec un effectif si réduit.

2. Caractéristiques psychotiques

Comme nous l'avons vu, McElroy (1995) ne retrouve pas de différence de score aux échelles évaluant la symptomatologie délirante dans son étude publiée en fonction du caractère dysphorique ou non de l'épisode maniaque. Ces données sont confirmées par la plupart des autres études (Bauer et al., 1994 ; Gonzales-Pinto et al., 2004 ; Hantouche et al., 2003). La relation entre caractéristiques psychotiques et mixité est approfondie dans l'étude multicentrique EPIMAN-II-Mille portant sur 1090 maniaques hospitalisés (Hantouche et al., 2003). Ainsi 50 % des patients présentant un état mixte (présence d'au moins deux symptômes dépressifs) ont des caractéristiques psychotiques, ce qui est équivalent à la fréquence observée dans la population totale des 1090 patients maniaques. La différence existe en revanche en terme de congruence, ainsi les caractéristiques psychotiques congruentes sont plus fréquentes chez le reste des patients maniaques (36,2 % contre 26,9 % dans les états mixtes) tandis que les caractéristiques psychotiques non congruentes sont plus observé en cas d'état mixte (21,8 % contre 14,2 % dans la manie non mixte).

3. Comorbidité

a. Abus de substances

Himmelhoch et al. (1976) comparent les caractéristiques cliniques en fonction de la présence d'un état mixte chez des patients maniaques, ce diagnostic d'état mixte étant réalisé par des auto-questionnaires. 31 % des 84 sujets présentent un état mixte et la seule caractéristique qui semble les différencier est la fréquence plus marquée d'abus d'alcool et de drogue (46 % chez les patients mixtes contre 20 % chez les autres sujets). Ceci l'amène à envisager qu'un état

maniaque pourrait devenir mixte du fait de la prise de toxique, qui serait également responsable de la moins bonne efficacité du traitement.

Ces résultats ne sont pas confirmés par McElroy et al. (1995) et Bauer et al. (1994) qui ne retrouvent aucune différence en termes d'abus de substances entre patients maniaques et mixtes. L'étude multicentrique française EPIMAN (Akiskal, 1998) portant sur 104 patients maniaques hospitalisés ne retrouve pas non plus de différence pour l'abus d'alcool. En revanche, dans l'étude EPIMAN-II-Mille (Hantouche et al., 2003), la consommation excessive d'alcool est deux fois plus fréquente en cas d'état mixte (définie par la présence nécessaire d'au moins deux symptômes dépressifs) qu'en cas de manie sans aucun symptôme dépressif (9 % contre 5 %).

Les résultats ne peuvent donc établir un lien de causalité entre abus de substance et survenue de symptômes dépressifs chez les patients maniaques. Certains auteurs suggèrent que la prise d'alcool pourrait avoir un but d'automédication dans la manie dépressive en raison de la fréquence accrue des symptômes anxieux. Cette hypothèse mériterait d'être plus explorée.

b. Troubles anxieux

Des données non différentes de comorbidité sont retrouvées avec les troubles anxieux entre les patients présentant un état mixte et les bipolaires en général. Il est donc important de rechercher de rechercher cette comorbidité systématiquement et dans les deux sens. En effet, autant la présence d'un trouble anxieux peut rendre le diagnostic d'état mixte encore plus complexe, autant les symptômes thymiques peuvent masquer un authentique trouble anxieux. Les ajustements thérapeutiques deviennent souvent nécessaires avec cette comorbidité en raison de l'effet néfaste des antidépresseurs sur les états mixtes. Des propriétés anxiolytiques ont récemment été attribuées à certains thymorégulateurs dans quelques travaux qui sont encore trop peu nombreux mais qui ouvrent des perspectives intéressantes pour ces patients.

Selon les données de l'étude de Freeman et al. (2002), la prévalence sur la vie entière des troubles anxieux dans leur ensemble chez les 288 patients bipolaires interrogés est de 42 %. Les troubles anxieux alors les plus fréquents sont le trouble panique (20 %) et la phobie sociale (16 %).

Schoaib et al. (1995) constatent la fréquence élevée de troubles paniques d'apparition intra-épisode en cas de manie, qu'elle soit dépressive ou non. Cette équipe compare la fréquence de ces troubles paniques d'apparition intra-épisode chez des bipolaires déprimés (Dilsaver et al., 1997), chez des maniaques et chez d'autres sujets présentant un état mixte selon les critères diagnostiques pour le trouble panique (RDC) (Spitzer et al., 1978). Le taux de trouble panique intra-épisode est alors plus élevé chez les 32 patients présentant un état mixte que chez les 44 autres patients maniaques. L'équipe reformule alors une hypothèse déjà formulée auparavant par Akiskal qui est que la survenue du trouble panique pendant un épisode maniaque pourrait être favorisée par la présence de symptômes dépressifs. Là encore les perspectives offertes sont intéressantes.

c. Troubles de la personnalité

La présence d'un trouble de la personnalité chez les patients bipolaires est estimée entre 30 % et 40 % selon les études (Brieger et al., 2003 ; Rossi et al., 2001 ; Zanarini et al., 1998). Les deux troubles de la personnalité les plus fréquemment retrouvés sont ceux de type borderline et obsessionnelle. Une comorbidité spécifique aux états mixtes ne semble pas avoir été étudiée dans ce domaine. La relation entre tempéraments affectifs et états mixtes suscite en revanche un plus grand intérêt (Dell'Osso et al., 1991 ; Akiskal et al., 1998 ; Perugi et al., 1997). Nous y reviendrons plus tard.

4. Stabilité inter-épisode

Les données rétrospectives de la plupart des études sont en faveur de la récurrence des symptômes dépressifs d'un épisode maniaque à l'autre. Ainsi McElroy et al. (1995) constatent un nombre accru de manies dysphoriques dans les antécédents de patients présentant un épisode actuel de manie dysphorique par rapport aux autres patients maniaques. Il en est de même pour Perugi et ses collaborateurs qui comparent 118 patients maniaques et 143 patients mixtes selon sa propre définition détaillé en première partie (Perugi et al., 1997). L'étude EPIMAN (Akiskal et al., 1998) retrouve un taux plus élevé de premier épisode mixte dans le groupe « manie dépressive » par rapport au groupe « manie non dépressive » (24 % contre 3 %), ces données étant confirmées ultérieurement par EPIMAN-II-Mille (22,1 % contre 7 %) (Hantouche et al., 2003). Tout ceci suggère une constitution particulière du sujet le prédisposant à manifester des symptômes dépressifs au cours des épisodes maniaques. Bauer et al. (1994) quant à eux fournissent des données qui vont à l'encontre de cette tendance générale. Pouvant étudier cette stabilité sur un mode prospectif chez 15 des 37 patients, il ne retrouve aucune corrélation entre les deux épisodes maniaques sur leur caractère dépressif.

Deux études se penchent plus particulièrement sur la stabilité inter-épisode des états mixtes de façon prospective. Cassidy et al. (2001) suivent 68 patients bipolaires à travers deux épisodes maniaques ou mixtes, diagnostiqués selon le DSM-III-R ou selon les critères de Perugi (Perugi et al., 1997). Il ressort que la survenue des épisodes mixtes, bien que non systématique, n'est pas due au hasard et que malgré quelques variations d'un épisode à l'autre, les épisodes tendent à se reproduire sur le même mode. Quelques limitations sont tout de même à prendre en compte : l'intervalle libre ne dépasse pas 6 ans, certains patients sont encore sous traitement au moment de l'étude et le nombre total de patients mixtes est faible (entre 6 et 13 selon les définitions). Woods et al. (2001) évaluent sur 11 ans la distribution des épisodes maniaques ou mixtes sur 241 patients bipolaires admis au moins trois fois dans un

centre de santé, ce qui représente un total de 1224 épisodes. Là encore les conclusions sont les mêmes : la mixité est retrouvée d'un épisode à l'autre, avec un taux de consistance de 63 %. Ces données soulignent l'importance du diagnostic de manie avec symptômes dépressifs sans pour autant en faire un trouble distinct de la manie. Akiskal s'en inspirera quant à lui pour appuyer ses travaux sur les tempéraments et la mixité.

5. Evolution

La présence d'un état mixte est classiquement considérée comme un facteur de mauvais pronostic du trouble bipolaire. Kraepelin est le premier à mentionner ce pronostic néfaste à l'échelle de l'épisode ou de la maladie dans son ensemble (Marneros, 2001). Les données actuelles, très divergentes, ne sont pas en mesure de confirmer ces résultats.

a. Age de début

Kraepelin constate une survenue tardive de la mixité tout comme Dell'Osso et al. (1991). Ce qui n'est en revanche pas le cas de Nunn (1979) qui évalue 112 patients bipolaires en 1979 et constate un âge de début plus précoce chez les patients mixtes. La définition de la mixité selon Nunn étant toute personnelle, ces résultats doivent être tempérés. Les études les plus récentes (Bauer et al., 1994 ; McElroy et al., 1995 ; Perugi et al., 1997 ; Akiskal et al., 1998) ne retrouvent quant à elles aucune différence sur l'âge de début entre manie dépressive et non dépressive.

b. Durée de l'épisode

L'étude prospective de Keller et al. (1993) est fréquemment citée pour avancer des résultats en faveur d'une plus grande sévérité des états mixtes. Les auteurs y évaluent le devenir de patients bipolaires de type I (entre 1986 et 1993) selon le type d'accès au moment de l'inclusion. Ils distinguent alors trois groupes : « manie », « dépression » et un troisième groupe « mixte-cycleurs » qui regroupe les états mixtes et les patients présentant un trouble bipolaire à cycle rapide. La durée de l'épisode est retrouvée allongée dans le troisième groupe (17 semaines contre 6 semaines pour le groupe « manie »). Or ce troisième groupe ne comprend que 7 patients mixtes, les 60 autres étant des cycleurs rapides. De plus, 30 de ces 60 patients présentent une évolution biphasique ce qui constitue un biais évident. Ces données paraissent alors peu fiables mais les auteurs concluent tout de même à la durée supérieure des épisodes mixtes. McElroy et al. (1995) constatent une durée d'hospitalisation plus longue si l'état mixte est défini selon le DSM-III-R. Cette différence disparaît quand la manie dépressive est définie selon les critères de Cincinatti (manie dysphorique). La durée de l'épisode est également plus longue dans l'étude de Perugi et al. (1997) chez les patients mixtes (entre 3 et 6 mois) par rapport au reste des patients maniaques (moins de 3 mois). Keck et al. (1998) étudient l'évolution sur 12 mois de 134 patients hospitalisés pour état maniaque ou mixte selon le DSM-III-R et ne constatent aucune différence en terme de durée d'épisode.

c. Nombre d'épisodes

Post et al. (1989) retrouvent dans une étude portant sur 48 patients maniaques hospitalisés un nombre supérieur d'hospitalisations dans le groupe des états mixtes. Perugi et al. (1997) retrouve quant à lui un nombre d'épisodes inférieur chez les patients mixtes par rapport au

reste des patients maniaques. L'étude EPIMAN (Akiskal et al., 1998) ne montre quant à elle aucune différence sur le taux d'hospitalisations antérieures.

Les études prospectives de patients ayant présenté un état maniaque sont peu nombreuses. Celle de Tohen et al. (1990) concerne 75 patients maniaques et retrouve un nombre supérieur d'épisodes en cas d'état mixte. Les symptômes dépressifs sont alors associés à une durée de rémission inférieure.

Prien et al. (1988) évaluent l'efficacité, chez des patients bipolaires d'un traitement préventif sur une période de deux ans (lithium ou lithium + imipramine). Les patients sont inclus après avoir présenté un épisode maniaque ou mixte. Le risque de rechute est plus important chez les patients inclus après un épisode mixte (80 % de rechutes chez les mixtes contre 6 % chez les maniaques purs). Là encore, la présence de symptômes dépressifs semble associée à un taux de rechute supérieur.

d. Retard au diagnostic

Les deux études EPIMAN (Akiskal et al., 1998) et EPIMAN-II-Mille (Hantouche et al., 2003) ont particulièrement mis en évidence le retard au diagnostic des manies dépressives par rapport aux manies non dépressives. L'étude EPIMAN-II-Mille montre que le taux global de patients avec au moins un diagnostic antérieur autre est plus important dans le groupe « manie dépressive » (manie avec au moins deux symptômes dépressifs). Les diagnostics de troubles anxieux et de la personnalité sont fréquemment portés et les antidépresseurs souvent prescrits.

Les études sur les caractéristiques évolutives des états mixtes souffrent donc de problèmes méthodologiques, notamment par la variabilité des définitions, proposant ainsi des résultats contradictoires. Certaines de ces données tendent tout de même à suggérer une corrélation entre le nombre de symptômes dépressifs au cours de l'épisode maniaque, la durée de

l'épisode (McElroy et al., 1995 ; Perugi et al., 1997), et le nombre de rechutes au cours du trouble bipolaire (Tohen et al., 1990 ; Prien et al., 1988).

6. Risque suicidaire

Les données rétrospectives de la grande majorité des études s'accordent sur le taux plus élevé de tentatives de suicides dans les antécédents des patients maniaques lors de la présence de symptômes dépressifs associés (Dilsaver et al., 1994 ; Akiskal et al., 1998 ; Perugi et al., 1997 ; Hantouche et al., 2003 ; Sato et al., 2003). Ainsi, à titre d'exemple, dans l'étude EPIMAN-II-Mille (Hantouche et al., 2003), 46,4 % des patients présentant une manie dépressive ont une histoire de tentative de suicide contre 29,1 % des patients maniaques purs. Sur un échantillon de 576 patients maniaques (Sato et al., 2003), les tentatives de suicide durant l'épisode et idées suicidaires sont significativement plus fréquentes chez les patients présentant un état mixte selon le DSM-IV et une manie dysphorique (McElroy et al., 1992).

Quelques études évaluent également le risque suicidaire chez des patients maniaques. Ainsi, Dilsaver et al. (1994) évaluent le risque suicidaire à partir de la SADS (*Schedule for affective Disorders and Schizophrenia*, Endicott et Spitzer, 1978) sur 93 patients maniaques dont 47 % de manies dépressives. Ce risque suicidaire ne concerne alors qu'un seul patient présentant une manie pure et 54 % des patients présentant une manie dépressive, le risque étant considéré comme extrême chez cinq d'entre eux.

Dans l'étude de Perugi et al. (1997), toutes les tentatives de suicides survenues en cours d'évaluation sont le fait d'épisodes mixtes.

Pour Goldberg et al. (1998), la suicidalité pourrait être un marqueur clinique de la manie dépressive récurrente. Dans leur étude portant sur 184 maniaques dont 107 présentant une manie dépressive, les antécédents suicidaires et les idées suicidaires actuelles sont plus

fréquents chez les patients mixtes. De plus chez ces 107 patients, les antécédents suicidaires sont associés aux idées suicidaires actuelles ce qui n'est pas le cas chez les maniaques purs. Par ailleurs, la probabilité de rémission de l'épisode mixte actuel diminue de 49 % pour chaque antécédent de tentative de suicide.

Un an plus tard, la même équipe, en étudiant les données rétrospectives de 100 patients bipolaires de type I constate la présence d'idées suicidaires chez la moitié des patients maniaques qui présentent moins de trois symptômes dépressifs (Goldberg et al., 1999). Les auteurs concluent alors en disant que le diagnostic de mixité selon le DSM-IV est d'une faible valeur prédictive quant aux idées suicidaires.

Strakowsky et al. (1996) constatent, par l'évaluation de 93 patients maniaques à partir de l'échelle Hamilton, que le risque suicidaire accru semble imputable à la sévérité des symptômes dépressifs de l'épisode maniaque plutôt qu'à l'appartenance au groupe des manies dépressives. Ces résultats soulignent encore selon eux les faiblesses de la vision catégorielle de la mixité.

La majorité des auteurs insistent sur la nécessité d'évaluer systématiquement le risque suicidaire chez les patients bipolaires, quelle que soit la polarité de l'accès.

C. Structure factorielle du syndrome maniaque

1. Premières études

L'aspect hétérogène du syndrome maniaque est exploré dans un travail précurseur par Murphy et Beigel (1974) qui mettent en évidence, à partir de la MSRS (*Manic state rating scale*) deux facteurs du syndrome maniaque : le premier regroupant les symptômes cardinaux de la manie (euphorie, idées de grandeur, bien-être, projets irréalistes) et le deuxième les symptômes relatifs à la paranoïa destructrice (soupçons, menaces, combativité, délire,

destruction). Ils suggèrent donc deux présentations possible de la manie : la manie classique ou « euphorique » et la manie « délirante destructrice » ou hostile. La différence d'efficacité du traitement anti-maniaque conventionnel semble d'ailleurs correspondre à cette dichotomie. En effet les patients répondeurs ont un score plus important sur le premier facteur (exaltation, idées de grandeur) que sur le second (hostilité, destruction) ce qui peut constituer un argument en faveur de la pertinence clinique de cette approche.

La deuxième étude menée par Double (1990) porte cette fois sur 81 patients maniaques et approfondit nettement le concept en isolant un noyau symptomatique représenté par la composante psychomotrice des symptômes (excitation et accélération psychomotrice, troubles du discours...). Sur ce noyau se greffent deux autres composantes : « exaltation euphorique » et « agressivité, délire ».

2. Etudes récentes

Les études plus récentes bénéficient d'échantillons plus larges et confirment la présence d'autres dimensions symptomatiques indépendantes dans le syndrome maniaque comme les dimensions « dépressive », « psychotique », « impulsive » et « anxieuse ». La reproductibilité des données est obtenue avec l'emploi d'outils différents : MSRS, SADS (*Schedule for affective disorders and schizophrenia*), YMRS (*Young mania rating scale*) étant les plus fréquents. Bien que des facteurs similaires soient retrouvés (tableau XIII.), les études peuvent par contre diverger sur l'existence ou non d'un facteur central. Dans l'étude EPIMAN, les facteurs retrouvés et désignés comme « glad » (euphorie), « sad » (dépression), « bad » (dysphorie) et « mad » (psychose) se greffent autour du facteur majeur « activation-instabilité » considéré comme le noyau de la manie.

Tableau XIII. Structure factorielle de la manie selon les principales études

<i>Double (1990) (n = 81)</i>	<i>Cassidy (1998) (n = 237)</i>	<i>Dilsaver (1999) (n = 105)</i>
Exaltation psychomotrice Elation – Euphorie Agressivité – délire	Dysphorie Accélération psychomotrice Psychose Hédonisme Irritabilité - agressivité	Activation Dépression Troubles du sommeil Irritabilité – paranoïa
<i>Akiskal (2000) (n = 104)</i>	<i>Swann (2001) (n = 162)</i>	<i>Perugi (2001) (n = 153)</i>
Activation – instabilité Hostilité Déficit Psychose Exaltation Dépression Hypersexualité	Impulsivité Pessimisme anxieux Hyperactivité Détresse apparente Hostilité Délire psychose	Dépression Agitation – irritabilité Euphorie – grandeur Accélération – trouble du sommeil Anxiété – paranoïa
<i>Sato (2002) (n= 576)</i>	<i>Gonzales-Pinto (2003) (n = 103)</i>	<i>Hantouche (2003) (n = 1090)</i>
Humeur dépressive Irritabilité – agression Insomnie Inhibition dépressive Symptômes manie pure Labilité de l’humeur – agitation Psychose	Dépression Dysphorie Hédonisme Psychose Activation	Humeur dépressive Activation Troubles du sommeil Inhibition Irritabilité

Certaines études regroupant un nombre important de patients maniaques (Sato et al., 2002 ; Hantouche et al., 2003) semblent même révéler des manifestations indépendantes de l’humeur dépressive et de l’inhibition dépressive au sein du syndrome maniaque. Ceci rappelle les théories de Kraepelin qui dissociait humeur, activité psychique et activité motrice dans sa théorie des états mixtes.

3. Les sous-types de manie

L’analyse des données de ces études factorielles incitent les auteurs à proposer certains sous-types de manie. Les quatre principaux sont alors les manies « euphoriques », « dépressives » et « dysphoriques » (ou irritables) et « psychotiques ».

Les états mixtes, qui correspondent aux manies « dépressives », sont alors considérés par ces analyses factorielles comme un sous-type de manie et non un comme un trouble distinct. Par ailleurs il apparaît que la démarche visant à diviser l'ensemble des manies en deux catégories « pures » et « mixtes » est insatisfaisante (Akiskal, 2003). En effet ceci ne rend pas compte de l'existence de la catégorie manie « dysphorique » ou irritable. Actuellement, ce dernier sous-type est tantôt intégré à la catégorie des manies mixtes, tantôt à celle des manies pures selon que l'on considère le symptôme d'irritabilité comme un symptôme maniaque (DSM-IV ; McElroy et al., 1995) ou dépressif (Akiskal et al., 1998 ; Hantouche et al., 2003). Considérer alors ces manies « dysphoriques » (irritables) comme une sous catégorie séparée des manies « euphoriques » et « dépressives » apporte une certaine clarification sur le plan diagnostique. Ceci pourrait également être une étape importante au niveau des systèmes de classification en vue de l'uniformisation des études sur la manie.

Aux arguments épidémiologiques, cliniques et évolutifs s'ajoutent donc ceux de ces analyses factorielles. Eux non plus ne plaident pas en faveur des états mixtes comme une catégorie distincte de la manie.

Repérer la dimension dépressive reste tout de même nécessaire lors d'un épisode maniaque en raison de la moins bonne réponse au traitement anti-maniaque, du pronostic qui semble globalement aggravé, et du risque suicidaire augmenté.

La présence de symptômes dépressifs au cours d'un épisode maniaque entraîne également des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres pathologies impliquant une démarche thérapeutique parfois différente.

D. Conduite à tenir diagnostique

1. Le noyau du syndrome maniaque

La manie ne peut se targuer d'aucun symptôme pathognomonique. L'association des symptômes maniaques est, nous l'avons vu, très variable selon les individus. Tout ceci n'exclut pourtant pas l'existence d'un tronc commun de symptômes sur lesquels viendraient se construire les différentes formes de manies. C'est du moins ce que suggèrent quelques analyses factorielles. Hardy Bayle (1986) mène une étude destinée à dégager cette dimension nucléaire de la manie en employant une première liste exhaustive de 67 propositions, correspondant chacune à un symptôme maniaque, sur 37 patients maniaques. Plusieurs analyses ont permis de réduire cette liste aux 10 items les plus fréquents qui représentent alors le « noyau » de la manie pour cette population. Ces symptômes sont par ordre de fréquence :

- 1) Hyperesthésie affective
- 2) Quantité des activités
- 3) Efficacité des activités
- 4) Fuite des idées
- 5) Accélération de la pensée
- 6) Recherche excessive de contacts sociaux
- 7) Sensation d'accélération du temps
- 8) Trouble de l'attention
- 9) Hypersyntonie
- 10) Troubles du sommeil

Outre la mise en évidence de l'hyperesthésie affective, notion qui sera exploitée par C. Henry, il faut noter que cette liste ne mentionne aucune perturbation de l'humeur en terme de tonalité. Les humeurs euphorique, dépressive ou irritable ne semblent pas figurer dans le noyau maniaque, pas plus que l'anxiété. Les études factorielles identifient également certains symptômes « centraux » en rapport avec l'activation et l'accélération psychomotrice (Double, 1990 ; Azorin et al., 2000 ; Murphy et Beigel, 1974 ; Swann et al., 2001).

La recherche systématique de ces symptômes centraux permettrait probablement de limiter les erreurs diagnostiques concernant les manies « dépressives ». En effet, les diagnostics de troubles thymiques sont encore trop souvent fondés sur la tonalité de l'humeur et non sur ces symptômes « nucléaires » qui devraient être à rechercher en priorité devant une symptomatologie d'allure thymique.

2. Sous-type de manie

A l'heure actuelle, il n'y a toujours aucun consensus sur la définition des états mixtes. Nous verrons que ce diagnostic est pourtant une étape importante sur un plan pronostic en raison de la réponse diminuée au traitement.

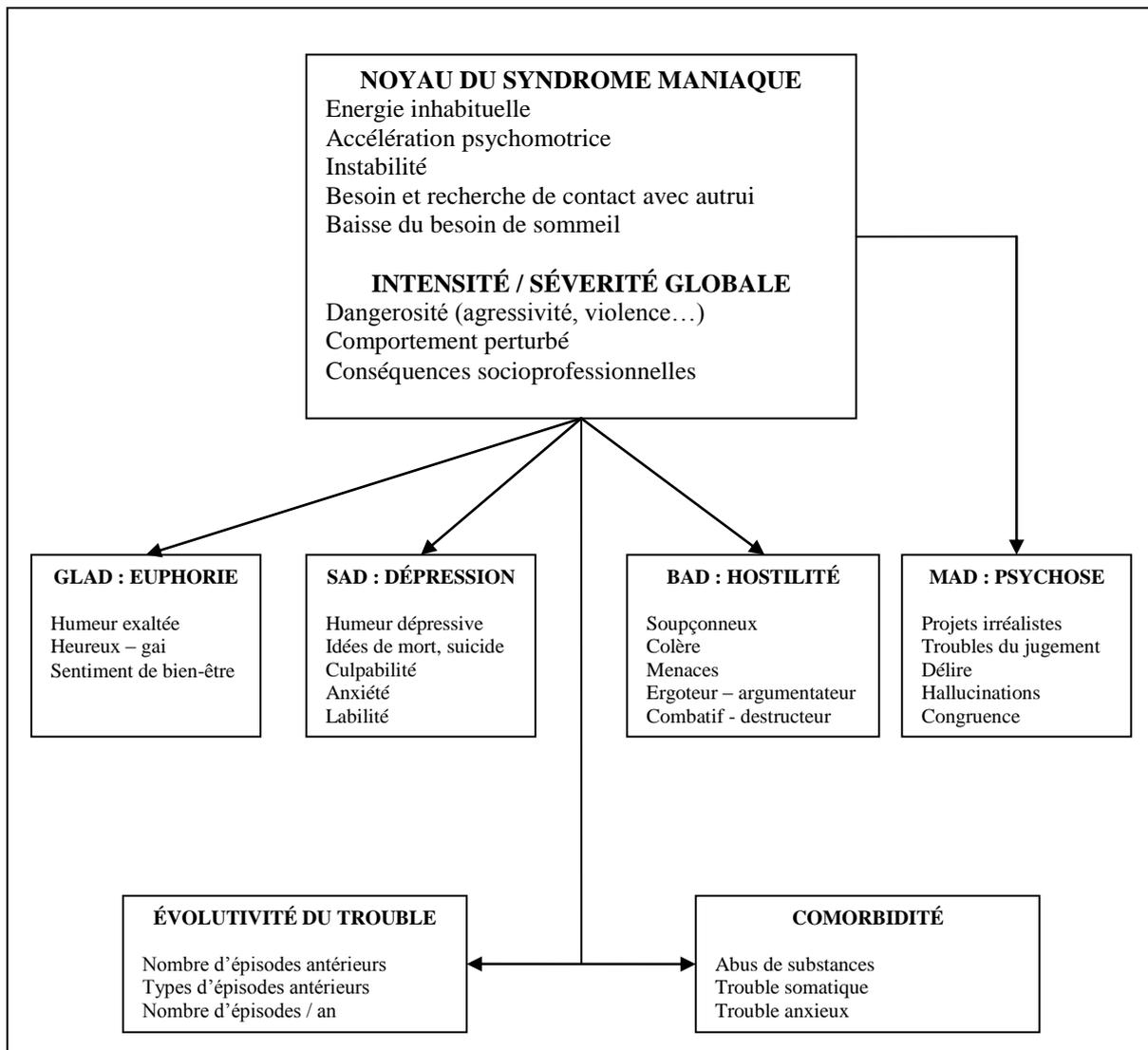
Certains auteurs recommandent d'utiliser échelles ou listes de symptômes dépressifs (Akiskal et al., 1998 ; Azorin et al., 2000) ou des échelles d'autoévaluation (Hantouche et al., 2001). D'autres (Swann et al., 1993 ; Akiskal et al., 1998 ; Cassidy et al., 2000) proposent de repérer les symptômes dépressifs les plus fiables pour témoigner de la présence d'un état mixte. Ainsi la présence d'au moins deux symptômes de la liste suivante serait suffisante selon Cassidy et al. (2000) pour porter le diagnostic : humeur dépressive, idées de suicide, culpabilité, anhédonie, asthénie, anxiété. D'après Akiskal et al. (1998), les trois symptômes essentiels de

la manie dépressive sont les idées de mort ou de suicide, l'humeur dépressive et le sentiment de désespoir.

Azorin et Hantouche, s'inspirant d'études récentes (Cassidy et al., 1998 ; Azorin et al., 2000 ; Swann et al., 2001), proposent quant à eux une méthode d'évaluation systématique de trois éléments, une fois le diagnostic clinique de manie posé : la dimensionnalité de la manie, la comorbidité actuelle et l'évolutivité du trouble (Figure 4.).

- Repérer dans un premier temps la tonalité dominante du dérèglement émotionnel : euphorique, dépressif ou hostile, chercher la présence des items psychotiques et évaluer leur congruence à l'humeur maniaque. Par exemple, des projets irréalistes et un délire mégalomane sont congruents avec une humeur maniaque euphorique tandis qu'un délire de persécution serait congruent avec une humeur maniaque de type irritable ou hostile.
- Dans un second temps, trois types de comorbidités seront particulièrement recherchés : les abus de substances, les troubles anxieux et les affections somatiques en raison du risque de modification de l'expression clinique et des possibles interférences avec les effets du traitement.
- Enfin, les éléments anamnestiques relatifs à l'évolutivité du trouble doivent être pris en compte. Le nombre total des épisodes maniaques et dépressifs antérieurs ainsi que le nombre d'épisodes par an doivent être recherchés pour évaluer la présence éventuelle de cycles rapides et prévoir la réponse au traitement.

Figure 4. Bilan clinique initial de la manie selon Azorin et Hantouche



E. Approches thérapeutiques

1. Traitement de l'accès maniaque avec symptômes dépressifs

Que l'état maniaque soit accompagné ou non de symptômes dépressifs, la conduite thérapeutique est aujourd'hui similaire. L'accès de manie « dépressive » relève donc des

agents anti-maniaques dans leur ensemble : lithium, anticonvulsivants, neuroleptiques atypiques et électroconvulsivothérapie.

Les études contrôlées en double aveugle spécialement dédiées aux états mixtes sont rares. Quelques études concernant des patients maniaques individualisent en revanche un sous-groupe de patients présentant des symptômes dépressifs, permettant alors d'y évaluer l'efficacité des traitements anti-maniaques.

a. Réponse aux traitements anti-maniaques

Dilsaver et al. (1993) évaluent la réponse au traitement sur un nombre limité de 39 patients maniaques dont 54 % remplissent les critères d'état mixte selon les critères diagnostiques pour la recherche (RDC, Spitzer et al., 1978). Les traitements utilisés sont le lithium, la carbamazépine, le valproate et certains neuroleptiques tels que l'halopéridol, en monothérapie ou en association. Il s'avère que seulement 43 % des patients présentant un état mixte répondent favorablement au traitement contre 89 % des 18 patients présentant une manie pure. Le taux de réponse à la monothérapie est de 17 % chez les patients mixtes contre 44 % dans les manies pures. Tous les patients mixtes présentent des caractéristiques psychotiques dans l'étude contre seulement 72 % des maniaques non mixtes mais les auteurs confirment ces résultats après avoir contrôlé l'influence de ces éléments psychotiques. Il faut toutefois noter que tous les patients présentent des accès particulièrement sévères si bien que la durée moyenne d'hospitalisation s'élève à 80 jours pour les patients mixtes et 63 jours pour les maniaques non mixtes.

Plus récemment, dans une étude randomisée et contrôlée, Swann et al. (2002) ont étudié une nouvelle fois la réponse au traitement de 179 patients maniaques, après les avoir répartis en quatre groupes selon une analyse factorielle des symptômes. Les quatre groupes de manies : « anxio-dépressive », « psychotique », « classique » et « irritable » reçoivent du divalproex,

du lithium ou du placebo mais les posologies ne sont pas précisées. Le groupe « manie dépressive et anxieuse » ne répond favorablement ni au lithium, ni au divalproex, ce qui n'est pas le cas dans les autres groupes.

Weisler et al. (2004) ont mené une étude évaluant l'efficacité de la carbamazépine à libération prolongée chez 204 patients bipolaires maniaques ou mixtes (selon le DSM-IV) à des doses entre 400 mg/j et 1600 mg/j. Les auteurs retrouvent une amélioration significative des symptômes maniaques (évaluée par la *Young Mania Rating Scale*) et dépressifs (évaluée par la *Hamilton Depression Rating Scale*). Cependant seulement 96 patients (47,1 %) ont terminé l'étude. Les quelques rares études portant sur la carbamazépine ne permettent pas d'en faire un traitement de première intention dans la prise en charge d'un épisode mixte.

L'utilisation des nouveaux anticonvulsivants (gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazépine, tiagabine, topiramate, zonisamide) n'est pas encore évaluée en monothérapie chez les patients présentant une manie « dépressive » par des essais contrôlés (Grunze et Walden, 2002). Quelques études les ont toutefois évalués en association avec d'autres traitements anti-maniaques et seront détaillées dans le chapitre correspondant.

Les données concernant l'utilisation de la clozapine dans les états maniaques sont rares : Suppes et al. (1992) évaluent la réponse à la clozapine chez 7 patients présentant une manie « dépressive », tous réfractaires au traitement thymorégulateur. Ils constatent une amélioration évidente chez 6 des 7 patients.

Hirschfield et al. (2004) évaluent l'efficacité de la risperidone en monothérapie chez 259 patients maniaques dans une étude contrôlée en double aveugle. L'efficacité est alors supérieure au placebo sur les symptômes maniaques selon la YMRS (*Young Mania Rating Scale*). Pour ce qui est des symptômes dépressifs, l'échelle utilisée (*Montgomery-Asberg*

Depression Rating Scale) ne montre pas de différence par rapport au placebo. L'amélioration est en revanche significative sur l'item anxiété/dépression de la PANSS (*Positive and Negative Syndrom Scale*). Une autre étude réalisée selon les mêmes modalités chez 290 patients (Khanna et al., 2005), l'amélioration des scores à la YMRS est significative dans tous les sous groupes, y compris celui des 12 patients présentant un épisode mixte. Cependant, les scores aux échelles de dépression ne sont pas détaillés.

Baker et al. (2003) comparent l'olanzapine au placebo chez 246 patients maniaques en séparant les manies « dépressives » (28 %), diagnostiquées d'après un score sur l'échelle de Hamilton (HAM-D) supérieur à 20. Parmi ces derniers l'olanzapine se révèle supérieure au placebo, dans l'amélioration des symptômes maniaques selon l'échelle Y-MRS (*Young Mania Rating Scale*) mais aussi dans l'amélioration des symptômes dépressifs selon l'échelle HAM-D. De plus, l'efficacité globale est similaire selon le type de manie (dépressive ou non). Ces données demandent à être confirmées par d'autres études, notamment en raison de l'absence de validité de l'échelle de Hamilton chez les patients maniaques.

Si dans l'étude de Baker et al. (2003) l'amélioration de la symptomatologie maniaque apparaît équivalente chez les sujets mixtes et les sujets maniaques, ce n'est en revanche pas le cas dans celle de Baldessarini et al. (2003). Cette étude contre placebo évaluant l'efficacité de l'olanzapine chez des patients maniaques retrouve une efficacité significative de la molécule chez les patients mixtes, mais une amélioration moindre de la symptomatologie maniaque par rapport aux patients maniaques non mixtes.

Plusieurs auteurs attribuent à la sismothérapie une efficacité équivalente à celle constatée dans les épisodes maniaques et dépressifs majeurs (Kusumakar et al., 1997 ; Montgomery et al., 2000 ; Gruber et al., 2000 ; Dilsaver et al., 1993). Ciapparelli et al. (2000), comparent

l'efficacité de la sismothérapie sur deux groupes de patients bipolaires résistants au traitement pharmacologique : le premier constitué de patients présentant un état mixte, l'autre de patients présentant un trouble dépressif. La réponse est alors plus marquée et plus rapide chez les patients présentant un état mixte (sur les scores à la MADRS et à la CGI). Denavand et al. (2000) retrouvent la nécessité d'un nombre de séances supérieur dans un groupe de patients mixtes (10) par rapport à deux autres groupes de « manie » (5) et « dépression » (38). Les effectifs sont toutefois trop réduits, particulièrement dans les groupes « manie » et « état mixte », pour tirer des conclusions définitives.

b. Comparaison de traitements anti-maniaques

Kusumakar et al. (1997) publient une revue de littérature ayant pour but d'établir des recommandations thérapeutiques dans la manie, les états mixtes et les cycles rapides. En ce qui concerne les états mixtes, ils concluent que les données disponibles ne permettent pas de trancher entre lithium, divalproex et carbamazépine sur l'orientation à adopter en pratique.

Pour Swann et al. (2002), il semble que la seule différence d'efficacité entre divalproex et lithium soit constatée dans le sous groupe manie « irritable ». Les auteurs suggèrent alors la supériorité du divalproex par rapport au lithium sur les symptômes d'irritabilité, d'hostilité et d'impulsivité. Toutefois, dans ce groupe de manies « irritables », seulement 5 patients sont traités par lithium contre 11 et 13 traités respectivement par divalproex et placebo. De plus, l'analyse de l'incidence du traitement sur les scores d'impulsivité et d'hostilité ne permet d'affirmer la supériorité du divalproex que sur le placebo et en aucun cas sur le lithium. Les conclusions de cet auteur en faveur du divalproate semblent alors trop rapides. Rappelons que certaines publications antérieures auxquelles il participe (Freeman et al., 1992 ; Clothier et

al., 1992 ; Swann et al., 1997) sont à l'origine de critiques similaires (Woods, 1998 ; Henry, 1999).

L'olanzapine est comparée au lithium (Berk et al., 1999) dans une étude sur 30 patients maniaques qui comporte malheureusement des limites importantes : l'absence de groupe placebo, le petit nombre de patients, l'utilisation de lorazepam et la faible lithiémie dans le groupe des 15 patients traités par lithium (0,74 mmol/l). Il est alors impossible de conclure à la supériorité de l'olanzapine sur le lithium.

Une autre étude plus conséquente menée par Tohen, Baker et al. (2002) compare des patients maniaques ou mixtes traités soit par olanzapine (entre 5 et 20 mg/j chez 125 patients), soit par divalproate (500 à 2500 mg/j chez 123 patients) en les évaluant par la Y-MRS et la HAM-D pendant une durée de trois semaines. 54,4 % des patients sous olanzapine sont alors répondeurs contre 42,3 % des patients sous divalproate. 47,2 % des patients sous olanzapine présentent une rémission totale (définie par un score à la Y-MRS inférieur à 12) contre 34,1 % sous divalproate. L'effet des deux traitements est en revanche comparable sur les symptômes dépressifs. Le groupe des patients sous olanzapine présente par ailleurs plus d'effets indésirables tels que la bouche sèche, la somnolence et la prise de poids. Une autre étude similaire (Zajacka et al., 2000) avec un nombre de patient nettement inférieur ne retrouve quant à elle aucune différence au niveau des scores Y-MRS, CGI, BPRS et HAM-D.

Deux études récentes montrent également que l'olanzapine et la risperidone sont au moins aussi efficaces que les antipsychotiques conventionnels tel l'haldol dans la réduction des symptômes maniaques et dépressifs au cours d'un état maniaque ou mixte (Tohen, Goldberg

et al., 2003 ; Smulevich et al., 2005). De plus, l'incidence des effets secondaires de type extrapyramidaux et les dyskinésies tardives est inférieure.

c. Association de traitements antimaniaques

La gabapentine a fait l'objet de quatre études (Perugi et al., 1999; Sokolski et al., 1999; McElroy et al., 1997; Altshuler et al., 1999) concluant sur son utilité dans les états mixtes en association avec d'autres traitement thymorégulateurs. Alors que Perugi et al. (1999) n'observent qu'une efficacité sur les symptômes dépressifs, Sokolski et al. (1999) rapportent une amélioration des symptômes maniaques et dépressifs.

Benedetti et al. (2004) ont évalué l'efficacité de l'oxycarbazepine sur 18 patients bipolaires présentant un épisode maniaque (4), un épisode dépressif (8) ou un épisode mixte (6) en association avec d'autres traitements thymorégulateurs, antipsychotiques ou antidépresseurs. Après huit semaines de traitement à une dose moyenne de 919,4 mg/j, 5 des 6 sujets mixtes ont présenté une amélioration significative à la CGI (*Clinical Global Impression Scale*), à la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) et à la BRMMS (*Bech-Rafaelsen Mania-Melancholia Scale*). La faible taille des effectifs ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'oxycarbazepine dans les états mixtes.

McElroy et al. (2000) ainsi Chengappa et al. (1999) ont rapporté une amélioration des symptômes maniaques et dépressifs après adjonction de topiramate à un traitement thymorégulateur dont l'efficacité restait insuffisante mais ne distinguent pas les patients maniaques des patients mixtes dans leur échantillon.

Tohen, Chengappa et al., (2002) réalisent une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur 6 semaines, sur l'association olanzapine (de 3,8 mg à 6,2 mg/j)-thymorégulateur (valproate ou lithium) chez 156 patients maniaques ou mixtes résistants aux thymorégulateurs

seuls. Il note une amélioration plus importante avec l'olanzapine à la Y-MRS (67,7 % contre 44,7 %) et la HAM-D (4,98 contre 0,89 points). Les effets secondaires sont cependant plus marqués avec l'olanzapine (bouche sèche, prise de poids).

Tohen, Goldberg et al. (2003) comparent l'efficacité de l'olanzapine à celle des neuroleptiques classiques (halopéridol et/ou levomepromazine) lors de leur association aux thymorégulateurs (lithium ou valproate) chez 44 patients maniaques hospitalisés présentant au moins deux symptômes dépressifs. La différence sur les symptômes maniaques (évalués par la Y-MRS) n'est pas significative mais les patients traités par olanzapine (14 sur les 44) s'améliorent davantage sur le plan dépressif (évalués par la HAM-D). Cependant, les limitations méthodologiques sont nombreuses, à commencer par l'absence de randomisation. La proportion des patients traités par valproate n'est ainsi pas la même dans le groupe olanzapine (12 patients sur 14) et dans le groupe neuroleptiques classiques (15 patients sur 30).

Dans une étude plus récente (Baker et al., 2004), mise en place dans le cadre du développement de l'olanzapine, 85 patients maniaques sous thymorégulateurs (lithium ou valproate), présentant tous un score à la HRSD supérieur à 20 (Hamilton Rating Scale for Depression), sont traités soit par olanzapine, soit par placebo. L'amélioration des symptômes dépressifs (à la HRSD) est alors plus importante quand l'olanzapine est associée au thymorégulateur et il en est de même pour la symptomatologie maniaque (évaluée par la Y-MRS). Les conclusions sont les mêmes dans l'étude de Gonzales-Pinto et al. (2001) portant sur 86 patients maniaques dont 51 % présentent une manie dysphorique selon les critères de McElroy et al. (1992).

De même, bien que les données soient moins solides, il semblerait que la rispéridone soit un traitement adjuvant intéressant en cas d'état mixte. Son efficacité associée à un thymorégulateur est évaluée chez 541 patients bipolaires ou schizoaffectifs dont 31 présentent un état mixte (Vieta et al., 2001). L'amélioration est significative en cas d'adjonction de rispéridone et concerne les symptômes maniaques (Y-MRS) et dépressifs (HAM-D). Dans le groupe des états mixtes, cette amélioration survient dès la première semaine, se confirme à 6 semaines et à 6 mois.

Benabarre et al. (2001) ont étudié l'efficacité de la rispéridone chez 31 patients mixtes selon de DSM-IV en association avec un thymorégulateur. Ils ont constaté dès la première semaine de traitement une amélioration significative de la YMRS (*Young Mania Rating Scale*), de la CGI (*Clinical Global Impression Scale*), de la PANNS (*Positive and Negative Syndrom Scale*) et de l'HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*). L'amélioration s'est maintenue après six mois de suivi chez les 26 patients ayant atteint le terme de l'étude.

d. Conclusion

La présence de symptômes dépressifs en lors d'un épisode maniaque est associée à une moins bonne réponse au lithium en phase aigüe. Bien que cette notion semble individualiser les états mixtes par rapport au reste des états maniaques, les arguments ne sont toujours pas en faveur d'une catégorie distincte de la manie.

Bien que sa supériorité par rapport au lithium n'ait pas été prouvée, le divalproate est considéré le traitement de choix par une grande majorité des auteurs (Kruger et al., 2005 ; Vieta, 2005 ; Decup, 1999 ; Schwartzmann et al., 2004). Les antidépresseurs sont à éviter en raison de leur effet aggravant sur la symptomatologie (Kruger et al., 2005 ; Vieta, 2005 ; McElroy et al., 1992 ; Bourgeois et al., 1995).

Les études évaluant l'efficacité des neuroleptiques atypiques sont encore peu nombreuses mais ils semblent au moins aussi efficaces que l'halopéridol tout en étant mieux tolérés. Certaines de ces études suggèrent déjà une efficacité en adjonction du traitement thymorégulateur ou en monothérapie (Baldessarini et al., 2003). Le recul est toutefois encore insuffisant pour savoir si cette efficacité ne relève pas d'un effet indirect comme celui des neuroleptiques classiques.

La sismothérapie reste en revanche un traitement dont l'efficacité est clairement démontrée en cas d'épisode maniaque avec symptômes dépressifs.

2. Traitement préventif des rechutes

Les objectifs du traitement prophylactique sont multiples : prévention des récurrences, diminution du risque suicidaire, diminution des symptômes résiduels et amélioration du fonctionnement social. Les essais thérapeutiques sur l'effet prophylactique sont de ce fait plus difficiles à conduire que ceux pour le traitement des états thymiques aigus (Leboyer, 2005). Les données disponibles distinguent parfois les résultats en fonction de la polarité maniaque ou dépressive de l'accès initial mais rarement en fonction du caractère mixte de l'épisode.

a. Pharmacothérapie

Prien et al. (1988) évaluent l'efficacité, chez des patients bipolaires, d'un traitement préventif sur une période de deux ans. Les patients sont inclus après avoir présenté un épisode maniaque (20) ou mixte (25), selon la définition du DSM-III-R. Après le traitement de l'épisode aigu, les patients sont inclus dans une étude randomisée en double aveugle et reçoivent soit du lithium, soit de l'imipramine, soit une combinaison des deux. Le lithium seul et l'association lithium imipramine sont alors efficaces chez les patients ayant présenté un

épisode maniaque (6 % de rechutes) mais pas chez les patients ayant présenté un épisode mixte (80 % de rechute). L'imipramine seule est par ailleurs inefficace dans les deux groupes. Ces données suggèrent l'important risque de rechute chez les patients présentant un accès mixte. Le lithium semble alors également moins efficace sur le long terme en cas d'épisode mixte.

Tondo et al. (2001) étudient l'efficacité préventive du lithium sur 360 patients bipolaires compliants, sur une période d'un an. Ils ne retrouvent en revanche aucune différence en terme de morbidité durant cette période entre les sous-types de troubles bipolaire I (classique, psychotique, cycles rapides et mixte).

Le divalproate ne bénéficie pas de l'autorisation de mise sur le marché dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire. Certaines données sont en faveur d'une meilleure prévention chez des patients initialement maniaques (Bowden et al., 2000) ou présentant des cycles rapides (Calabrese et al., 1990) mais aucune données ne semble disponible sur son efficacité à long terme chez des patients ayant présenté un épisode mixte.

La carbamazépine est proposée en association au lithium ou comme une alternative à ce dernier (Vieta, 2005 ; Denicoff et al., 1997).

En ce qui concerne la lamotrigine, deux essais thérapeutiques suggèrent une utilisation préférable lorsque la polarité est principalement dépressive (Bowden et al., 2003 ; Calabrese et al., 2003)

L'olanzapine bénéficie de l'autorisation de mise sur le marché européen dans l'indication : « prévention des récurrences maniaques ou dépressives chez des patients bipolaires de type I ayant préalablement répondu à un traitement par olanzapine pour un état maniaque ».

Tohen et al. (2004) évaluent l'efficacité d'une poursuite de l'olanzapine associée au thymorégulateur six mois après un épisode maniaque ou mixte. Aucun bénéfice n'est alors constaté par rapport à l'association thymorégulateur et placebo. Les patients ayant poursuivi l'olanzapine semblent même présenter plus de symptômes dépressifs, dysphoriques et extrapyramidaux.

Dans une autre étude, Tohen, Chengappa et al. (2004) comparent l'effet d'une monothérapie par lithium ou valproate à une bithérapie en y associant de l'olanzapine sur une durée de 18 mois chez des patients ayant été traités pour accès maniaque. La bithérapie n'apporte alors aucun bénéfice sur la durée moyenne de rémission.

Les données concernant la risperidone au long cours chez les patients bipolaires se limitent à deux études déjà détaillées. L'une évalue la bithérapie risperidone-thymorégulateur sur 541 patients bipolaires ou schizoaffectifs sur 6 mois avec des résultats plutôt encourageants (Vieta et al., 2001), et l'autre compare risperidone, halopéridol et au placebo chez des patients maniaques mais pendant seulement 9 semaines (Smulevich et al., 2005).

b. Psychothérapie

Les thérapies à visée éducatives et d'abord cognitif et comportemental sont évaluées dans le trouble bipolaire par six études contrôlées (Perry et al., 1999 ; Scott et al., 2001 ; Lam et al., 2003 ; Colom et al., 2003 ; Lam, Hayward et al., 2005 ; Lam, McCrone et al., 2005). Les résultats significatifs sont l'amélioration de l'observance aux thymorégulateurs, la diminution du nombre d'hospitalisations, l'amélioration du fonctionnement psychosocial et enfin

l'amélioration de l'estime de soi. Ce dernier résultat est, selon C. Mirabel-Sarron, le plus significatif (Leboyer, 2005). Si ces études semblent unanimes sur l'efficacité la première année (Perry et al., 1999 ; Scott et al., 2003 ; Lam et al., 2003), ce n'est pas la cas à plus long terme. Lam, Hayward et al. (2005) constatent que l'efficacité sur le nombre de rechutes n'est plus significative au-delà de 18 mois. Dans l'essai contrôlé de Colom et al. (2003), les auteurs évaluent une thérapie de groupe à visée psychoéducative de 21 semaines sur des patients bipolaires en rémission. L'efficacité reste significative à 2 ans sur la prévention des rechutes maniaques, dépressives et mixtes.

Les principaux objectifs de ce type de prise en charge sont selon Lotufo Neto (2004) :

- 1) Eduquer et informer les patients, la famille et les amis sur le trouble bipolaire, ses traitements et les difficultés associées.
- 2) Aider le patient à trouver un rôle plus participatif dans la prise en charge thérapeutique.
- 3) Apprendre les méthodes permettant de mieux détecter, identifier et gérer la survenue des symptômes, d'évaluer leur sévérité et leur évolution.
- 4) Faciliter la compliance au traitement
- 5) Offrir des options non pharmacologiques pour résoudre les problèmes cognitifs, émotionnels et comportementaux.
- 6) Aider le patient à contrôler les symptômes légers sans recourir à la modification du traitement pharmacologique.
- 7) Aider le patient à s'adapter aux facteurs de stress qui pourraient interférer avec le traitement ou précipiter une rechute maniaque ou dépressive.
- 8) Encourager le patient à accepter la maladie.

- 9) Réduire les traumatismes et lutter contre les stigmates.
- 10) Accroître l'effet protecteur de la famille.
- 11) Enseigner des stratégies de résolution de problèmes, de gestion des difficultés et des symptômes.

Les associations de patients bipolaires remplissent une fonction fondamentale pour lutter contre les stigmates et aussi pour apporter un soutien émotionnel aux malades et à leurs familles. Elles apportent également des conseils et une assistance en ce qui concerne les recours sociaux. Enfin, selon Vieta et Colom (Leboyer, 2005), elles exercent une pression sur les autorités pour obtenir des soins de meilleure qualité. Ces associations ne doivent toutefois pas prétendre se substituer aux médecins ni aux recours sociaux.

La place des traitements psychanalytiques dans le trouble bipolaire a surtout été évoquée dans le cadre des états dépressifs. De tout temps les états mixtes ne semblent pas avoir été pris en compte par les différentes théories psychanalytiques. Selon Widlöcher : « Il est des cas où l'approche psychothérapique est impossible et serait sans doute sans effet, lorsque la rigidité de pensée est extrême, que toute argumentation se heurte à une logique étroite mais sans défaut. Dans ce cas de figure, toute interprétation, et en général, toute référence à une autre manière de penser se heurte à un refus obstiné. Or il n'existe pas de psychothérapie sans une relative alliance de travail, sous entendu un certain désir de changement et une capacité de faire siennes certaines pensées du thérapeute. » (Leboyer, 2005). Les thérapies analytiques ou d'inspiration analytique pourraient donc surtout être envisagées dans les formes légères ou modérées d'état mixte, ou après stabilisation, dans un but de prévention des rechutes. L'efficacité en terme de diminution des récurrences n'est pas évalué à l'heure actuelle pour ce

type de prise en charge où la prise en compte du traitement pharmacologique n'est par ailleurs pas systématique.

3. Conduite à tenir devant un épisode maniaque avec symptômes dépressifs

a. Prise en charge médicamenteuse

La mesure à prendre en priorité est l'arrêt de tout traitement antidépresseur car pouvant, comme nous l'avons vu, aggraver la symptomatologie ou faire apparaître des caractéristiques mixtes (APA, 2002 ; Kruger et al., 2005 ; Vieta, 2005 ; McElroy et al., 1992 ; Perugi et al., 1997). Chez un patient bénéficiant déjà d'un traitement préventif des rechutes, il est nécessaire de l'ajuster. Il est également indispensable de rechercher une prise ou un abus de substance et de prendre les mesures nécessaires pour la prévention d'un éventuel sevrage.

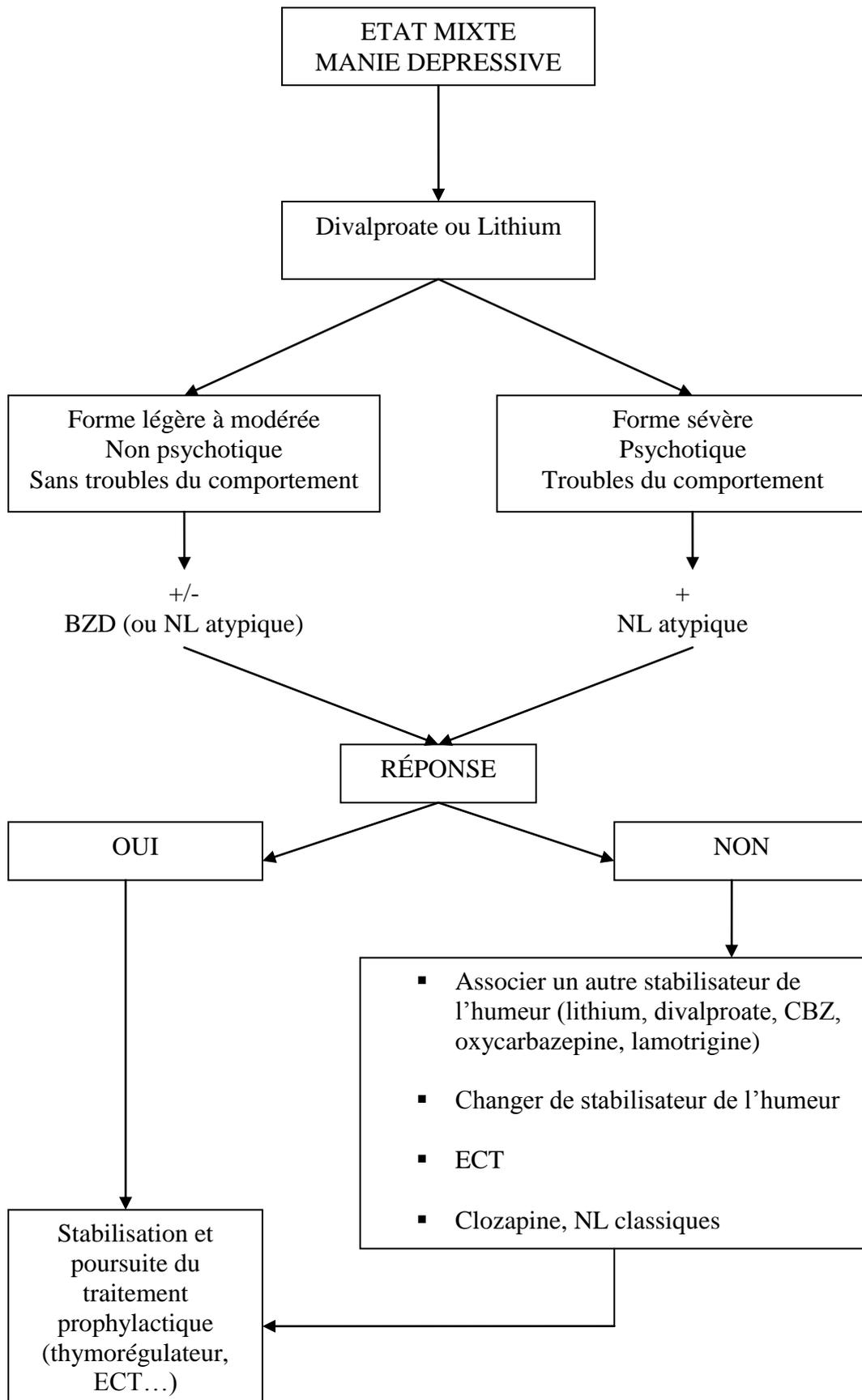
La grande majorité des auteurs s'accordent sur la prescription d'un stabilisateur de l'humeur (lithium ou anticonvulsivant) en première intention. Les deux principaux inconvénients du lithium sont un seuil de toxicité bas et ses effets indésirables potentiellement graves, ce qui implique une surveillance des ses taux plasmatiques et une surveillance biologique de la fonction rénale et thyroïdienne (Leboyer, 2005). Le divalproate, plus facile d'utilisation, nécessite un monitoring des taux sanguins et des constantes biologiques (NFS, bilan hépatique). Il est recommandé en première intention par la plupart des auteurs (Kruger et al., 2005 ; Vieta, 2005 ; Decup, 1999 ; Schwartzmann et al., 2004).

En cas de forme sévère (troubles du comportement et/ou forme psychotique), l'adjonction d'un neuroleptique atypique est recommandée (Kusumakar et al., 1997 ; Decup, 1999 ; Sachs,

2003). Ils doivent être préférés aux neuroleptiques classiques en raison du taux moindre de dyskinésie tardive et d'effets secondaires extrapyramidaux (Tohen, Goldberg et al., 2003 ; Smulevich et al., 2005). En cas de résistance, les auteurs recommandent d'utiliser la carbamazépine, la clozapine, les neuroleptiques classiques, la sismothérapie ou l'oxycarbazépine.

La figure 5. représente une synthèse des recommandations de l'association américaine de psychiatrie (APA, 2002), de celles du groupe de consensus de l'association britannique de psychopharmacologie (Goodwin, 2003), mais aussi celles de Kusumakar et al. (1997), Decup (1999) et Sachs (2003).

Figure 5. Stratégie thérapeutique face à un état mixte (tentative de synthèse)



Le thymorégulateur doit être poursuivi au décours de l'épisode aigu. En revanche, la poursuite du traitement neuroleptique est plus débattue. Leur efficacité sur le taux de récurrences ne semble pas significative et la survenue d'effets secondaires est constatée (Tohen et al., 2004 ; Tohen, Chengappa et al., 2004 ; Vieta et al., 2001 ; Smulevich et al., 2005).

La sismothérapie d'entretien se conçoit en cas de non réponse au traitement pharmacologique ayant conduit à la mise en place de sismothérapies en phase aiguë.

b. Mesures associées

Les mesures d'hospitalisation sous contrainte sont souvent nécessaires en cas de refus d'hospitalisation s'accompagnant d'un danger potentiel pour le patient (hospitalisation sur demande d'un tiers) lui-même ou l'ordre public (hospitalisation d'office). La présence de symptômes maniaques et dépressifs doit s'accompagner de la prévention de plusieurs types de passages à l'acte : auto-agressifs, hétéro-agressifs et inconsidérés. L'évaluation et la prévention du risque suicidaire doivent être systématiques et la sauvegarde de justice effectuée au moindre doute ou risque d'acte inconsidéré (Leboyer, 2005). Le meilleur moyen préventif non médicamenteux reste encore la surveillance étroite du patient associée à l'interrogatoire systématique de l'entourage.

F.Diagnostic différentiel

1. Troubles thymiques

a. Virage de l'humeur

L'apparition d'un tableau d'allure mixte peut être le fait d'un virage maniaque en cours sous antidépresseur (Perugi et al., 1997 ; Decup, 1999 ; Goodwin, 2003 ; Bottlender et al., 2001,2004). Ce sont alors des arguments anamnétiques et évolutifs qui doivent orienter vers le caractère secondaire de ce type de tableau clinique. La prise d'antidépresseurs précède généralement l'apparition de la symptomatologie mixte dont l'évolution est en règle transitoire, ce qui doit permettre de la distinguer d'un état mixte primaire. Le DSM-IV sépare ce trouble des états mixtes pour l'inclure dans la catégorie : « trouble de l'humeur induit par une substance, avec caractéristiques mixtes ». Cette distinction n'est toutefois pas si évidente en pratique, la responsabilité du traitement antidépresseur étant parfois difficilement évaluable. De plus, le caractère transitoire n'est pas systématique, la symptomatologie mixte pouvant tout à fait rester stable dans le temps sans évoluer vers un état maniaque authentique (Perugi at al., 1997). La conduite à tenir reste cependant la même, nécessitant l'arrêt de tout traitement antidépresseur.

A l'inverse, un tableau d'allure mixte peut apparaître lors de la suspension d'un état maniaque par les neuroleptiques (Vieta, 2005 ; Henry, 1999). Ces tableaux, souvent transitoires également, peuvent en imposer pour un authentique état mixte. L'inhibition psychomotrice entraînée par les neuroleptiques peut parfois s'accompagner de la persistance d'une accélération des processus idéiques et/ou d'une humeur expansive et labile, ce qui n'est pas sans rappeler les manies « stuporeuses » et « inhibées » décrites par Kraepelin (1913).

b. Labilité de l'humeur

Bien que fréquemment rencontrée dans les états mixtes, la labilité de l'humeur n'en est absolument pas pathognomonique. Pourtant, ce symptôme incite souvent à porter le diagnostic par erreur en cas de manie pourtant non « dépressive » ou de tableau organique (trouble neurologique ou endocrinien). Ce type d'erreur semble provenir d'une prise en compte des symptômes limitée au domaine affectif sans prendre en considération l'activité psychomotrice et idéique. Le diagnostic de mixité, de même que celui de tout trouble thymique, ne peut et ne doit se limiter à une perturbation de l'humeur, que ce soit dans sa tonalité ou dans sa versatilité. Il semble que la vision Kraepelinienne peut être utile dans ce cas de figure car elle permet d'éviter le phénomène de liste de symptômes pour privilégier une vision globale de la vie psychique décomposée selon trois domaines (humeur, pensée, activité). Le diagnostic d'état mixte doit être porté évoqué une discordance constatée entre les perturbations psychomotrices, intellectuelles, idéiques et de l'humeur. La stabilité des symptômes peut faciliter le diagnostic, mais cette présentation clinique d'état mixte reste rare. Le plus souvent les symptômes évoluent rapidement, mais la persistance de la discordance entre les différents domaines doit permettre d'identifier un état mixte.

c. Cycles rapides

Les problèmes diagnostiques ne se posent que rarement avec le trouble bipolaire à cycles rapides, la majorité des définitions des états mixtes n'acceptent l'alternance des symptômes qu'à l'échelle de quelques heures ou d'une journée. Cependant certains auteurs ont récemment défini une nouvelle catégorie de cycles ultra-ultrarapides inférieurs à 24 heures. Il devient alors délicat de les distinguer de certains états mixtes où les symptômes alternent. La démarche du DSM-IV consiste alors en un refus de toute alternance des symptômes pour la

définition des états mixtes, ce qui ne rend pourtant pas compte de toutes les formes de mixité. Les rapports entre cyclicité et mixité sont plus amplement développés en troisième partie.

d. Dépression et anxiété

L'agitation et l'instabilité constatée chez certains patients déprimés peut-elle être uniquement provoquée par l'anxiété ? Si c'est le cas, ces symptômes ne peuvent alors être rattachés au syndrome maniaque et le diagnostic d'état mixte doit être exclu. La réponse à cette question ne semble pourtant pas si évidente car le rôle de l'anxiété dans la manifestation des perturbations psychomotrices est encore peu connu. Certains patients déprimés et très anxieux semblent conserver un ralentissement psychomoteur intense tout en exprimant une anxiété intense. Ces questions au sujet de la place et du rôle de l'anxiété dans les troubles thymiques rendent encore difficile l'acceptation du concept de dépression mixte. Cette entité controversée sera explorée dans la troisième partie.

2. Troubles anxieux

La forte comorbidité entre trouble bipolaire et trouble anxieux pose souvent d'importants problèmes diagnostiques si bien qu'elle doit être, comme nous l'avons vu, recherchée dans les deux sens. Selon Hantouche et al. (2003), ces difficultés semblent encore plus importantes en cas de mixité. Les patients présentant une manie dépressive auraient reçu significativement plus de diagnostics antérieurs de troubles anxieux par rapport aux patients maniaques dans leur ensemble. La comorbidité n'étant pourtant pas différente, les auteurs suggèrent que la présence de symptômes dépressifs lors de l'état maniaque favorise le diagnostic de trouble anxieux, erroné ou non, et gêne le diagnostic du trouble thymique.

Non seulement cette comorbidité peut masquer l'un des deux troubles, mais les symptômes anxieux peuvent aussi varier selon l'état thymique. Perugi et al. (2001) le constatent dans une étude où 63 patients bipolaires présentant un trouble anxieux sont évalués durant une phase hypomaniaque. Ainsi la symptomatologie en rapport à la phobie sociale semble s'améliorer, contrairement au trouble obsessionnel compulsif et au trouble panique qui s'aggravent lors de cet épisode hypomaniaque. Ils suggèrent alors le rôle de la désinhibition maniaque dans ces modifications mais évoquent aussi l'hypothèse d'une responsabilité des symptômes dépressifs dans la survenue d'attaques de panique durant la phase hypomaniaque. Il faut toutefois noter que Keck et al. (1986) retrouvent la relation inverse entre trouble obsessionnel compulsif et état maniaque.

La recherche d'un trouble bipolaire chez tout patient présentant un trouble anxieux est plus que jamais nécessaire en raison de l'effet possiblement néfaste des antidépresseurs dans ce cas de figure, mais la recherche d'un trouble anxieux chez tout bipolaire n'est pas moins importante. En effet, la présence d'un trouble anxieux non traité semble nettement péjorer le pronostic du trouble bipolaire.

3. Troubles psychotiques

a. Schizophrénie

Les états mixtes semblent particulièrement concernés par les difficultés diagnostiques entre trouble bipolaire et schizophrénie.

La manie, dépressive ou non, est fréquemment accompagnée de symptômes psychotiques (Leboyer, 2005). Le délire est présent chez 75 % des patients maniaques selon Kaplan et Saddock (1998) et ce taux atteint 50 % dans l'étude EPIMAN-II-Mille (Hantouche et al., 2003). La fréquence accrue des caractéristiques psychotiques non congruentes dans la manie

dépressive incite souvent au diagnostic de schizophrénie. Gonzales-Pinto et al. (1998) l'ont constaté en reprenant l'anamnèse de 160 bipolaires dont 30 % ont été initialement diagnostiqués schizophrènes, les symptômes psychotiques non congruents ayant alors eu le plus fort pouvoir discriminant en faveur de la schizophrénie.

Le poids attribué aux symptômes délirants est donc souvent important et certaines de leurs caractéristiques (bizarreries, persécution, hallucinations) orientent souvent trop rapidement vers la schizophrénie. La présence d'une personnalité introvertie ou d'un retard mental sont également utilisés fréquemment comme arguments venant confirmer la légitimité du diagnostic de schizophrénie (Akiskal et al., 1979).

Mais ces difficultés ne se limitent pas aux symptômes délirants. L'analogie entre symptomatologie maniaque/dépressive et positive/négative peut aussi entraîner une confusion diagnostique (Gorwood, 2004). Certains troubles du cours de la pensée (diffluence, fuite des idées etc.), pris isolément ne sont pas plus spécifiques de la manie que d'une décompensation schizophrénique. La recherche d'autres symptômes d'ordre maniaque doit pouvoir apporter les réponses nécessaires mais en cas d'épisode mixte, la tâche se complique nettement en raison de la coexistence d'éléments maniaques et dépressifs. La présence simultanée d'une fuite des idées avec une anhédonie et une aboulie dépressives évoque de façon inévitable un tableau schizophrénique associant symptômes positifs (diffluence, et autres troubles du cours de la pensée) et négatifs (athymhormie). Les symptômes d'ordre dysphorique (irritabilité, hostilité, agressivité) sont aussi fréquemment constatés dans le trouble bipolaire, particulièrement dans les épisodes mixtes mais orientent encore souvent vers une pathologie schizophrénique, tout comme l'absence du retour à un fonctionnement inter-critique normal.

Akiskal (1979) établit une liste de pièges diagnostiques du trouble bipolaire risquant de conduire au diagnostic erroné de schizophrénie. Les états mixtes sont logiquement retrouvés

dans un item mais peuvent également être concernés par tous les autres de la liste (tableau XIV.).

Tableau XIV. Pièges diagnostiques du trouble bipolaire – risque de diagnostic erroné de schizophrénie d’après Akiskal, 1979 (Gorwood, 2004)

-
1. Anhédonie et dépersonnalisation dépressive attribuées à l’athymhormie
 2. Episode maniaque ou dépressif psychotique chez un sujet ayant une personnalité introvertie
 3. Dépression ou manie avec caractéristiques psychotiques chez un sujet ayant un retard mental
 4. Non retour à un fonctionnement inter-critique normal
 5. Trouble bipolaire à cycle rapide
 6. Prédominance des symptômes d’irritabilité, d’hostilité et d’agressivité
 7. Présence d’un délire persécutif
 8. Etats mixtes
 9. Hyposomnie et troubles métaboliques dus à une réduction des apports caloriques et hydriques
 10. Symptômes de sevrage d’une dépendance inconnue aux drogues et à l’alcool
 11. Fuite des idées prise pour des troubles du cours de la pensée
 12. Manque de pratique sur la phénoménologie des hallucinations et des symptômes délirants présents dans les troubles de l’humeur
 13. Présence d’idées délirantes bizarres
 14. Poids important attribué aux symptômes hallucinatoires (de premier rang) pour le diagnostic de psychose
-

Pini et al. (2004) évaluent des patients maniaques, mixtes, schizophrènes ou présentant un trouble schizoaffectif, tous présentant des symptômes délirants non congruents. L’évaluation par des échelles (SCID P, BPRS, SANS et SUMD) des 151 patients ne révèle aucune différence significative dans les symptômes délirants ou hallucinatoires. Selon les auteurs, la distinction entre les différents troubles est plus facile par la symptomatologie négative. Toutefois, aucun sujet de l’étude ne présente de trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques non congruentes.

Il semble qu’en pratique les arguments anamnestiques et les antécédents (personnels et familiaux) restent essentiels pour le diagnostic. La chronologie d’apparition des symptômes semble capitale : dans le trouble bipolaire, les symptômes délirants et hallucinatoires suivent, et ne précèdent pas, en général, une période de trouble de l’humeur.

L'erreur reste malgré tout fréquente et possible dans les deux sens. Les enjeux sont pourtant importants, notamment lors du premier épisode psychotique pour lequel certains auteurs proposent d'essayer systématiquement un traitement thymorégulateur.

b. Bouffée délirante aigue

Entité certes controversée au plan international, la bouffée délirante aigue se situe cependant au carrefour de la schizophrénie et du trouble bipolaire. Ce diagnostic a l'avantage d'éviter une orientation trop rapide vers l'une de ces deux grandes catégories diagnostiques lors d'un premier épisode psychotique. En effet, le DSM classe ce « coup de tonnerre dans un ciel serein » dans les troubles de l'humeur si la dimension thymique est au premier plan, ou dans les troubles schizophréniques en cas de dissociation majeure ou d'autres signes évocateurs.

Ses manifestations sont souvent très évocatrices d'un état maniaque ou mixte : émergence brutale d'un délire polymorphe avec altération et fluctuation de l'humeur, fréquentes idées de grandeur, de suicide ou de filiation, exaltation ou dépression avec risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif, labilité émotionnelle et anxiété importantes. Selon Henry Ey : « L'humeur est constamment altérée. A l'activité délirante d'apparition subite correspondent en effet des états affectifs violents. Tantôt le sujet est expansif et exalté comme un maniaque. Tantôt au contraire, il est en proie à une forte angoisse qui s'apparente plus ou moins à l'expérience mélancolique... Le délire, solidaire de ces mouvements d'euphorie et d'angoisse, suit leurs fluctuations... Si bien que le malade se présente tantôt comme un excité, tantôt comme un déprimé, le plus souvent comme les deux à la fois, vivant alors un véritable état mixte » (Henry, 1999).

La bouffée délirante est pourtant également une porte d'entrée dans la schizophrénie ce qui amène de nombreuses questions sur les rapports entre bipolarité et schizophrénie et sur la place de la mixité dans ces rapports.

4. Troubles de la personnalité

Les erreurs diagnostiques sont également fréquentes avec les troubles de l'axe II, particulièrement avec certains troubles de la personnalité du cluster B : de type limite (borderline), histrionique et antisociale. Hantouche et al. (2003) retrouve un diagnostic antérieur de trouble de la personnalité dans les antécédents de 36% des patients présentant une manie dépressive au moment de l'étude, la manie dépressive étant alors définie par un syndrome maniaque associé à au moins deux symptômes dépressifs.

a. Personnalité limite (borderline)

Ce trouble provient d'un concept psychodynamique basé sur les variations de la qualité de la relation transférentielle sur des registres parfois névrotiques ou psychotiques. Les relations interpersonnelles y sont en effet intenses et instables avec de fortes tendances abandonniques et des difficultés d'identité (sexuelle notamment). Un vaste panel de troubles du comportement peut être observé en rapport avec l'impulsivité et l'instabilité affective : achats compulsifs, abus de toxiques ou de médicaments, hétéro-agressivité, automutilations et gestes suicidaires. La symptomatologie thymique est souvent au premier plan avec des variations brutales de l'humeur qui peuvent facilement faire évoquer un trouble thymique. Certains auteurs placeraient même ce trouble de la personnalité au sein du spectre bipolaire. Toujours est-il que les erreurs diagnostiques sont fréquentes avec les états mixtes et la forte comorbidité estimée entre personnalité limite et troubles thymiques (entre 35% et 52% sur la vie entière selon Zanarini et al., 1998) vient encore compliquer leur relation. La difficulté diagnostique essentielle résidant au niveau de la labilité thymique, Henry et al. (2001) comparent la labilité émotionnelle de patients limites à celle de patients bipolaires de type II à partir de quatre

échantillons (avec ou sans trouble de la personnalité limite et avec ou sans trouble bipolaire de type II). Les deux troubles semblent alors différer par la tonalité des affects, les variations de l'euthymie à la colère et à l'anxiété étant associées à la personnalité limite tandis que les variations entre euthymie, dépression et exaltation paraissent spécifiques des bipolaires de type II. De plus, les scores d'impulsivité et d'agressivité sont plus élevés chez les sujets souffrants de personnalité limite.

Ce problème de diagnostic différentiel semble se poser de manière particulièrement sensible en cas d'état mixte, où le diagnostic d'épisode thymique est souvent peu évident. Le risque principal est la prescription d'antidépresseurs dont les effets sont néfastes en cas d'état mixte. La personnalité limite doit donc rester un diagnostic d'élimination devant des variations thymiques, d'autant plus que la comorbidité thymique peut exister.

b. Personnalité histrionique

L'association de symptômes maniaques et dépressifs peut également orienter vers un diagnostic de personnalité histrionique. Le tableau typiquement piègeur étant celui d'une patiente agitée, présentant des crises de larmes, exprimant sa souffrance de façon dramatique avec un faciès mobile et expressif. Dans ce tableau peu spécifique, la labilité thymique est au centre des difficultés diagnostiques car présente dans les deux troubles ce qui rend la distinction souvent aussi difficile que pour la personnalité limite. La présence ou non de passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs ne permet pas non plus de trancher si bien que le trouble de la personnalité histrionique doit aussi rester un diagnostic d'élimination devant la présence de symptômes thymiques.

c. Personnalité antisociale

La participation thymique aux symptômes de la personnalité antisociale est moins marquée que chez les personnalités borderline et histrionique. Il est alors peut être plus facile de la distinguer d'un trouble thymique et donc d'un état mixte. Toutefois les passages à l'acte impulsifs sont fréquents et les troubles des conduites peuvent en imposer pour des actes inconsidérés. Ces conduites souvent délictueuses surviennent dans un contexte de mépris des règles sociales et des droits fondamentaux d'autrui. Cette irresponsabilité est constatée également chez certains patients maniaques, tout comme l'irritabilité et les comportements agressifs, ce qui rend indispensable la recherche d'une rupture avec l'état antérieur du sujet présente en cas d'épisode maniaque.

5. Le trouble « déficit de l'attention et hyperactivité »

Certaines caractéristiques cliniques de ce trouble sont retrouvées de façon fréquente dans les états mixtes (Gorwood, 2004). L'instabilité, l'anxiété excessive, l'hyperactivité plus ou moins désordonnée, les perturbations du jugement ou le déni des troubles peuvent ainsi être rencontrés dans les deux troubles. La comorbidité d'ailleurs fréquemment constatée pourrait être due en grande partie à une contamination diagnostique. La non reconnaissance précoce d'un état mixte et donc, d'un trouble bipolaire est possible. En effet un nombre non négligeable d'enfants initialement étiquetés hyperactifs finissent par révéler un trouble bipolaire. Cette proportion atteint un quart de la cohorte d'enfants hyperactifs de l'étude de Wozniak et al. (1995) d'où sont exclus les enfants initialement bipolaires.

Quelques aspects peuvent cependant aider au diagnostic, à commencer par les modalités de réponse thérapeutique, souvent informatives. Les antidépresseurs et les amphétamines ne permettent pas d'obtenir une amélioration réelle en cas d'état mixte, contrairement aux

thymorégulateurs. N'oublions pas également que le trouble « déficit de l'attention avec hyperactivité » débute précocement, généralement avant l'âge de sept ans et que son évolution est plutôt chronique qu'épisodique. Malgré tout, la fréquence importante des états mixtes chez les adolescents débutant un trouble bipolaire (McElroy et al. 1997 ; Dilsaver et Akiskal, 2005), suscite des questions sur les rapports entre les deux troubles. La comorbidité reste en effet importante chez ces adolescents.

6. Pathologies organiques

De nombreuses pathologies organiques peuvent entraîner l'apparition d'un tableau évocateur d'état mixte. Le DSM-IV propose d'ailleurs comme diagnostic différentiel les « troubles de l'humeur dus à une affection médicale générale » lorsque la perturbation de l'humeur est considérée comme étant la conséquence directe d'un facteur organique. Le diagnostic différentiel est cependant difficile. Le trouble bipolaire secondaire débute en général plus tardivement mais la présentation et l'évolution des symptômes sont superposables. De plus les antécédents familiaux de trouble thymique ou la modalité de réponse au traitement semblent être de mauvais facteurs discriminants (Taylor et al., 1980). La liste des pathologies organiques responsables est longue. L'atteinte du système nerveux central par le VIH peut entraîner la manifestation de symptômes maniaques et dépressifs lors de la phase inaugurale du SIDA. Les pathologies épileptiques dont les manifestations neuropsychiatriques sont encore mal comprises peuvent entraîner l'apparition de symptômes dépressifs, maniaques ou schizophréniformes. La comorbidité fréquente entre trouble bipolaire et épilepsie recommande l'inclusion d'un électroencéphalogramme dans le bilan plus ou moins systématique du trouble bipolaire (Gorwood, 2004). La sclérose en plaque fournit également de nombreux troubles thymiques secondaires, sans oublier les pathologies thyroïdiennes et les

tumeurs cérébrales devant être systématiquement éliminée par un scanner (ou IRM) cérébral lors d'un premier épisode maniaque ou mixte. Chez la personne âgée, la distinction entre épisode thymique et processus démentiel est souvent d'une grande difficulté. La tâche est encore plus compliquée lors de la coexistence de symptômes maniaques et dépressifs. Le test thérapeutique aux antidépresseurs n'est d'ailleurs plus vraiment d'une grande aide en cas d'état mixte. Le recueil des antécédents du patient, bien que souvent difficilement réalisable, peut aider dans une certaine mesure. Toutefois les formes tardives de trouble bipolaire ne sont pas rares et se caractérisent par des cycles plus nombreux et un risque plus important de chronicité, ce qui augmente la possibilité de confusion diagnostique. Après avoir éliminé les pathologies organiques les plus fréquemment en cause, les tests thérapeutiques sont souvent la seule solution à court terme, en dehors de l'analyse sémiologique, en attendant de pouvoir évaluer les variations thymiques sur un plus long terme. Le tableau XV. récapitule les différentes causes de manies secondaires.

Tableau XV. Causes de manie secondaire d'après Kaplan et Saddock (1998)

Troubles neurologiques

- Cancers cérébraux
- Traumatismes cérébraux
- Thalamotomie
- Accidents vasculaires cérébraux
- Sclérose multiple
- Epilepsie du lobe temporal
- Syndrome de Pick
- Syndrome de Klein-Levin
- Syndrome de Klinefelter
- Paralyse générale
- Encéphalite virale
- Maladie de Huntington
- Syndrome de Parkinson post-encéphalique
- Maladie de Wilson

Maladies générales

- Insuffisance rénale chronique et hémodialyse
- Démence des dialysés
- Hyperthyroïdie
- Pellagre
- Syndrome carcinoïde
- Déficit en vitamine B12
- Manie du post-partum
- Infections virales
- Infections bactériennes

Médicaments

- Amphétamines
- Antidépresseurs
- Baclofène
- Bromocriptine
- Bromure
- Captopril
- Ciclosporine
- Cimétidine
- Cocaïne
- Corticoïdes (y compris ACTH)
- Dihydralazine
- Disulfirame
- Hallucinogènes
- Isoniazide
- Lévodopa
- Méthylphénidate
- Métrizamide (après myélographie)
- Morphiniques
- Phencyclidine
- Procarbazine
- Procyclidine
- Yohimbine

7. Trouble de l'humeur induit par une substance

Le « trouble de l'humeur induit par une substance, avec caractéristiques mixtes » se distingue, selon le DSM-IV, du « trouble bipolaire, épisode le plus récent mixte ». Les antidépresseurs sont mis en cause dans la survenue de tableaux thymiques mixtes, le plus souvent transitoires dans le cadre d'un virage maniaque. D'autres substances sont mises en cause dans l'apparition de troubles de l'humeur avec caractéristiques mixtes mais il est parfois difficile d'établir le caractère secondaire de ces perturbations thymiques. Certains psychotropes peuvent alors favoriser l'émergence de la mixité chez des sujets présentant un trouble maniaque ou dépressif. Les psychostimulants, comme les amphétaminiques ou la cocaïne peuvent non seulement être responsable de troubles de l'humeur secondaire avec caractéristiques mixtes, mais aussi favoriser l'apparition de symptômes maniaques chez un patient présentant un trouble dépressif (APA, 2000). A l'inverse, certains sédatifs, opiacés, hypnotiques ou

anxiolytiques peuvent favoriser l'émergence de symptômes dépressifs chez un patient maniaque. D'autres psychotropes mis en cause dans l'apparition de troubles de l'humeur de type mixte sont les hallucinogènes de type LSD, les solvants volatils, la phencyclidine (PCP) et bien sûr l'alcool (APA, 2000 ; Gorwood, 2004 ; Kaplan et Saddock, 1998). La recherche des signes cliniques d'intoxication ou de sevrage à ces différentes substances est une étape indispensable dans le bilan initial d'un épisode maniaque ou mixte.

Les causes médicamenteuses sont également nombreuses (tableau XIV.), la plus classique étant la corticothérapie. Les corticoïdes peuvent être responsables de troubles de l'humeur allant de l'épisode dépressif à l'état maniaque, en passant par l'épisode mixte. Il n'est toutefois pas possible d'affirmer qu'ils soient inducteurs, et non révélateurs, de trouble bipolaire (Gorwood, 2004). Wada et al. (2000) étudient quelques spécificités de ces troubles de l'humeur induits par la prise de corticoïdes chez une dizaine de patients dont la bipolarité s'est révélée après la prise. Ils retrouvent la notion d'un effet dose (les doses élevées, notamment en intraveineux, étant associées à des symptômes plus brutaux), un début plutôt subaigu, la prédominance des formes maniaques et mixtes sur les formes dépressives et enfin la fréquence élevée de symptômes psychotiques. Certains traitements antihypertenseurs (captopril, dihydralazine) sont aussi classiquement décrits comme inducteurs de troubles de l'humeur. Ils représentent une des causes médicamenteuses les plus fréquentes. La bromocriptine est aussi logiquement contre indiquée devant tout trouble de l'humeur du post-partum. Des problèmes fréquents se posent également avec le traitement par L-Dopa des patients parkinsoniens en cas de survenue d'un état maniaque ou mixte.

G.Etiopathogénie

1. Biologie

Quelques études recherchent d'éventuels marqueurs biologiques spécifiques des états mixtes ou en rapport avec les manifestations dépressives dans le syndrome maniaque. L'intérêt serait double : diagnostique et physiopathologique, mais les résultats sont encore insuffisants.

a. Perturbations endocriniennes

Au niveau de l'axe corticotrope, trois études réalisées évaluent la réponse au test à la dexaméthasone. Evans et Nemeroff (1983) réalisent ce test chez 10 patients maniaques dont 7 patients présentant un état mixte selon le DSM-III-R. Ces 7 patients sont alors tous non répondeurs tandis que les 3 autres ont une réponse positive. Les 10 patients de l'étude de Krishnan et al. (1983) présentent un état maniaque avec symptômes dépressifs. Aucun d'entre eux n'est répondeur au test à la dexaméthasone. La troisième étude, qui est aussi la plus puissante, ne retrouve pas ces données (Godwin, 1984). Elle est réalisée chez 40 patients maniaques dont 60 % sont non répondeurs au test à la dexaméthasone. L'auteur ne retrouve aucune différence selon la présence ou non de symptômes dépressifs.

Swann et al. (1992) étudient l'axe corticotrope chez 19 patients maniaques en distinguant ceux présentant un état mixte (7). Ils réalisent alors des dosages de cortisol dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien et effectuent des tests à la dexaméthasone. Les taux de cortisol, tout comme son excretion urinaire, sont retrouvés plus élevés chez les patients présentant un épisode mixte. Aucune différence n'est en revanche trouvée en ce qui concerne le test à la dexaméthasone. Les auteurs suggèrent alors que la présence de symptômes

dépressifs au cours de l'état maniaque s'accompagne d'une sécrétion de cortisol augmentée. L'effectif réduit incite toutefois à la prudence vis-à-vis de ces résultats.

Une dernière étude (Cassidy, Ritchie et al., 1998) évalue les résultats du test à la dexaméthasone chez 44 patients maniaques dont 7 présentant un état mixte. Le taux de non répondeurs est alors plus élevé chez les patients mixtes (86 % contre 43 %).

Les quelques travaux disponibles apportent donc des résultats divergents et ne bénéficient pas tous d'un nombre de patients suffisant. Malgré quelques différences obtenues par certaines études en fonction de la présence de symptômes dépressifs associés à la manie, le test à la dexaméthasone ne permet pas de faciliter le diagnostic d'état mixte.

Quelques études sur l'axe thyroïdienne sont également publiées. Joffe et al. (1994), en s'inspirant des caractéristiques communes entre états mixtes et cycles rapides, recherchent une hypothyroïdie infraclinique chez 66 patients bipolaires. Aucune corrélation n'est retrouvée entre les états mixtes et l'hypothyroïdie (20 % des patients) qui semble plus liée au traitement par lithium.

En revanche, dans l'étude de Chang et al. (1998), les taux de TSH est plus élevé chez les 14 patients mixtes (selon le DSM-III-R) que chez les 22 patients maniaques non mixtes. La durée du traitement par lithium ayant été contrôlée, ces résultats semblent intéressants. Toutefois, ni l'observance, ni les taux plasmatiques de lithium ne sont pris en compte ce qui, ajouté au non appariement de l'âge entre les deux groupes, constitue une limite importante.

b. Perturbations monoaminergiques

Une étude de Tandon et al. (1988) a pour but d'analyser les taux d'acide Homovanillique : HVA (métabolite de la dopamine), et de 5-HIAA (métabolite de la sérotonine) sur des prélèvements de LCR chez des patients maniaques ou déprimés ou mixtes (selon le DSM-III-

R). Les taux sont supérieurs chez les patients maniaques par rapport aux patients déprimés. Ceux du groupe des patients présentant un épisode mixte sont intermédiaires. La moitié de ce groupe présente des résultats superposables à ceux des patients maniaques, et l'autre moitié présente des résultats superposables à ceux des patients déprimés.

c. Perturbations lipidiques

Cassidy et Carroll (2002) comparent le taux sérique de cholestérol chez 40 patients mixtes (selon le DSM-III-R) et 134 patients maniaques par rapport aux normes. Là encore les taux constatés chez les patients mixtes sont intermédiaires entre ceux constatés dans la manie et ceux constatés dans la dépression. Les auteurs soulèvent quelques prudentes hypothèses pour expliquer ces résultats : l'état nutritionnel ou l'activation immunitaire.

Les données biologiques disponibles sur les états mixtes, bien qu'insuffisantes, ne semblent donc pas en faveur d'une entité distincte des états maniaques.

2. Le rôle des tempéraments

Comme mentionné dans la première partie, la notion de tempérament affectif a été réintroduite par Akiskal, avec des outils d'évaluations spécifiques (Akiskal et Mallya, 1987 ; Akiskal, 1992), à partir des quatre constitutions fondamentales de Kraepelin. Ces quatre tempéraments hyperthymique, dépressif, cyclothymique et irritable reproduiraient donc à minima les différentes formes de troubles thymiques.

L'étude de Dell'Osso et al. (1991) est la première à suggérer un rôle des tempéraments dans la survenue de la mixité. 108 patientes bipolaires présentant un accès maniaque sont incluses et réparties en deux groupes de manie pure ou mixte. Les patientes appartenant au groupe des

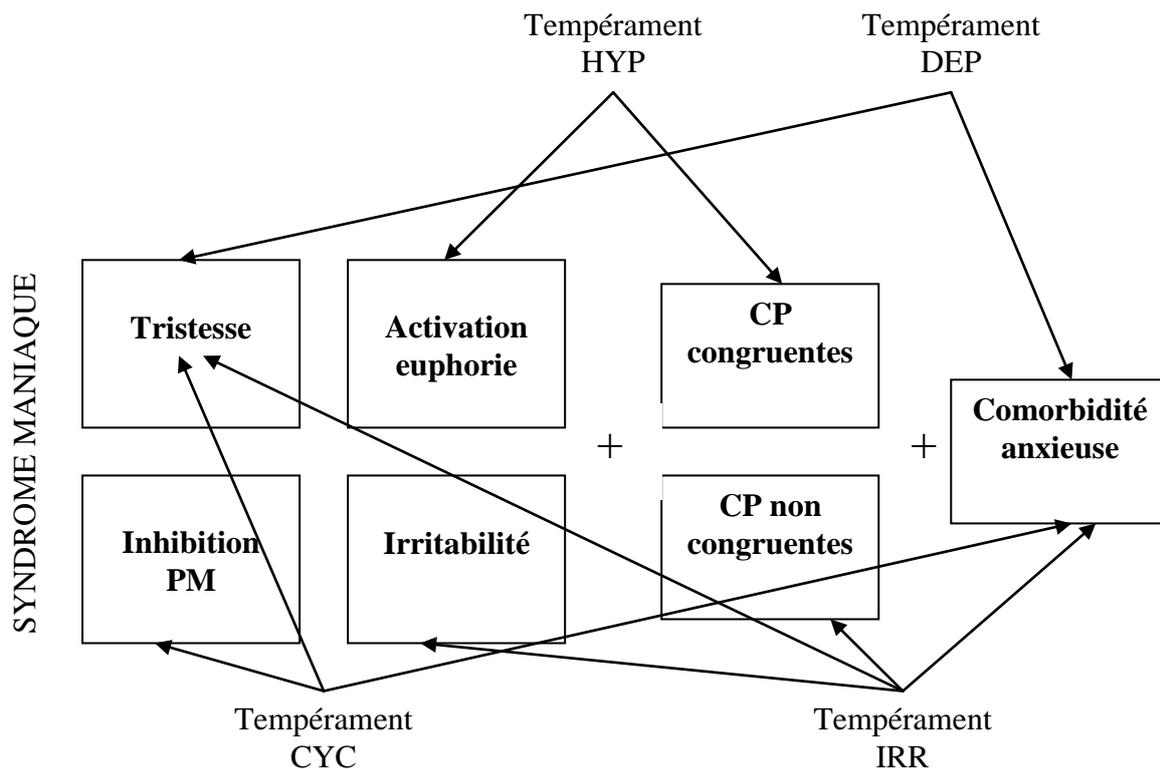
manies pures ont plus volontiers un tempérament hyperthymique tandis que le groupe de manies mixtes aurait une tendance, toutefois non significative, à présenter un tempérament dépressif.

Dans l'étude de Perugi (1997), les patients maniaques « non mixtes » inclus (118) sont caractérisés par un tempérament hyperthymique et les patients mixtes (143) présentent entre les accès un tempérament soit dépressif, soit hyperthymique.

Enfin Akiskal et al. (1998) confirment cette tendance dans leur échantillon de 104 patients maniaques si bien que les auteurs proposent que les états mixtes traduisent la survenue d'un épisode thymique de polarité opposée au tempérament. Ainsi, l'intrusion d'un état d'excitation dans une constitution dépressive ou la survenue d'un état dépressif sur une constitution hyperthymique entraînerait l'apparition d'un état mixte. Cette théorie plutôt séduisante pourrait apporter certaines réponses pour la compréhension des états mixtes et du trouble bipolaire. C'est pourquoi d'autres études, notamment prospectives, seraient indispensables afin d'en établir ou non la validité. Pour le moment, les travaux ne proviennent que de la collaboration internationale arbitrée par Sanofi. La prudence reste donc nécessaire vis-à-vis d'une certaine tendance à l'élargissement de la catégorie des troubles bipolaires. Une des aspects de cette tendance pourrait être d'attribuer trop rapidement un caractère pathologique ou prémorbide à ces tempéraments et en faire ainsi une indication de traitement thymorégulateur non fondée.

Hantouche et al. (2003) envisagent également leur rôle dans la survenue de la comorbidité anxieuse chez les patients maniaques. Cette version la plus aboutie de la théorie des tempéraments est synthétisée dans la figure 6.

Figure 6. Rôle des tempéraments affectifs dans la manie (Hantouche et al., 2003)



3. L'hyperesthésie affective

Le travail précurseur de M.C. Hardy Bayle (1986), qui retrouve l'hyperesthésie affective comme le symptôme majeur du noyau de la manie, est approfondi plus récemment par Henry et al. (2003). Les auteurs fournissent un modèle d'approche différent des troubles de l'humeur en se servant de l'hyperesthésie affective comme un symptôme fondamental et discriminant entre manie et dépression. L'humeur maniaque se caractériserait selon eux beaucoup mieux

par son intensité que par sa tonalité (euphorique, dépressive, anxieuse ou irritable). Cette hyperréactivité des patients maniaques aux stimuli est déjà constatée par M.C. Hardy Bayle (1986) qui suggère l'hypothèse de la prise en compte excessive de tout stimulus (hyperreceptivité) associée à la facilitation exagérée de la réponse (processus hypermotivationnel).

Les patients maniaques ressentent les émotions plus vivement que d'habitude et de toutes les tonalités, notamment en fonction du contexte. La distinction entre manies mixtes et manies « pures » séparant deux entités distinctes n'aurait donc plus raison d'être, les symptômes dépressifs étant présents à des degrés variables chez tous les maniaques. Les auteurs suggèrent alors une vision dimensionnelle de la manie et y intègrent les états mixtes.

Cette étude (Henry et al., 2003) évalue 30 patients maniaques hospitalisés à l'aide de plusieurs instruments (liste de symptômes du DSM-IV, BRMS et Hardy Scale selon Hardy, 1986) et en définissant l'hyperréactivité émotionnelle comme l'augmentation d'intensité de toutes les émotions ressenties. Les humeurs dépressive (33 %), irritable (53 %) et anxieuse (76 %) sont retrouvées fréquemment ainsi que les idées de mort ou idées suicidaires (33 %). Cependant, 10 % des patients seulement remplissent les critères diagnostiques d'état mixte. La totalité des patients présentent en revanche une hyperréactivité émotionnelle. Il est alors suggéré que ce symptôme pourrait permettre l'identification d'un état maniaque de la façon la plus appropriée. Dans un deuxième temps s'effectueraient l'évaluation des dimensions euphoriques, dépressives, irritables et anxieuses.

L'hyperréactivité émotionnelle semble alors distinguer les états maniaques et mixtes des états dépressifs caractérisés au contraire par une hyporéactivité émotionnelle (les auteurs se réfèrent à la classique anesthésie affective des patients les plus sévèrement déprimés). Même si certains patients déprimés ne présentent pas d'anesthésie affective, ils semblent toutefois ne pas avoir accès à toutes les tonalités des affects. Les patients déprimés présentant une douleur

morale intense peuvent alors aussi être considérés comme hyporéactifs sur le plan émotionnel dans la mesure où face à une stimulation plaisante, ils ne peuvent pas répondre par du plaisir (Henry et al., 2003).

Ce modèle présente donc les patients maniaques et mixtes comme hyperréactifs émotionnellement sur toutes les tonalités affectives tandis que les patients dépressifs sont considérés comme globalement hyporéactifs avec éventuellement parfois une normo ou hyperréactivité sélective pour une ou deux tonalités (tristesse ou anxiété par exemple).

Certains patients présentant uniquement un trouble dépressif majeur présentent cependant une hyperesthésie émotionnelle globale. Ce type de tableau clinique, initialement mis en évidence par Koukopoulos (1992), est selon Henry et al. (2003) à considérer de façon similaire aux états maniaques ou mixtes.

IV. LES FRONTIÈRES DE LA MIXITÉ

A. La dysphorie

1. Définitions

Provenant étymologiquement du grec *phoreo*, *phorô*, *phorein* [-phore, -phorie] (porter, avoir en soi), la dysphorie est définie principalement comme un état d'insatisfaction pouvant mener à des réactions coléreuses. Cette notion suscite depuis toujours de nombreuses divergences et interrogations. Les tentatives de la littérature psychiatrique pour la définir se basent principalement sur une perturbation qualitative de l'humeur mais aussi sur l'influence des stimulations externes ou des considérations étiologiques.

Certains auteurs emploient la notion de dysphorie à l'irritabilité (Berner, 1987 ; Musalek, 2000 ; Dayer et al., 2000) tandis que d'autres attribuent le caractère dysphorique à un syndrome regroupant des perturbations de l'humeur de tonalité négatives, telles que l'irritabilité, l'anxiété et la dépression, s'opposant ainsi aux états euphoriques de tonalité positive (Snaith et Taylor, 1985 ; McElroy, 1992, 1995 ; Kaplan et Saddock, 1998).

La psychiatrie allemande, qui considère la dysphorie comme un état d'irritabilité, s'oppose alors à la psychiatrie anglo-américaine qui ne saurait l'envisager indépendamment de la dépression. Le DSM-III (1980) présente d'ailleurs l'humeur dysphorique comme un critère essentiel pour le diagnostic d'épisode dépressif majeur et la caractérise par les termes suivants : dépression, tristesse, désespoir, irritabilité. Cependant ce même système diagnostique considère l'humeur irritable comme un possible critère de l'épisode maniaque ce qui participe à une certaine confusion autour de la notion de dysphorie.

Quelques auteurs distinguent la dysphorie de la dépression par sa réceptivité supérieure aux stimulations externes. Selon Haring et Leickert (1968) (Berner, 1987), l'état dysphorique pourrait être amélioré par une expérience plaisante et aggravé par une expérience déplaisante, ce qui n'est pas (ou moins) le cas dans l'état dépressif. Caractériser ainsi la dysphorie par une différence de réceptivité ne semble pas être la méthode la plus judicieuse pour Berner (1987). Pour lui, les états dépressifs et maniaques dépendent tout autant des influences externes lors de certaines phases.

Enfin certains auteurs restreignent l'usage de ce terme à certaines catégories nosologiques. Tölle (1980) et Peters (1984) (Berner, 1987) par exemple ne l'utilisent que dans le cadre des troubles de l'humeur secondaires à une pathologie organique. Jaspers (1965) quant à lui l'emploie uniquement pour caractériser les fluctuations thymiques du trouble de la personnalité psychopathique (Berner, 1987). Akiskal (1983) définit par « état dysphorique » certaines réactions dépressives non mélancoliques aiguës intermittentes ou chroniques, ce qui n'éclaircit en rien une autre confusion régnant entre dysphorie et dysthymie. Ces deux termes ne sont pourtant pas synonymes, la dysthymie étant définie comme une manifestation sub-syndromique du trouble dépressif unipolaire.

Selon les classifications aujourd'hui les plus utilisées (DSM-IV et CIM-10), la dysphorie apparaît dans les critères diagnostiques des troubles de la personnalité de type borderline et antisociale, dans certains troubles secondaires à une cause organique et enfin dans la catégorie des troubles de l'humeur (y compris les psychoses affectives). Elle semble alors n'être qu'un symptôme non spécifique pouvant accompagner certains troubles psychiatriques, une humeur irritable isolée n'impliquant pas la présence obligatoire d'un trouble mental (Kennedy, 1992). Berner et al. (1987) recommandent l'emploi du terme dysphorique comme l'équivalent du symptôme : humeur irritable, car son utilisation en tant que syndrome désignant tout le spectre dépressif leur apparaît superflue.

2. Dysphorie et troubles bipolaires

La dysphorie en tant que symptôme d'irritabilité de l'humeur apparaît parmi les critères diagnostiques de la manie, de l'hypomanie et de la dépression selon la CIM-10 et le DSM-III. Le DSM-IV ne le considère en revanche plus comme un critère du trouble dépressif majeur. Pour en revenir à la manie, que ce soit dans la CIM-10 ou le DSM-IV, la dysphorie reste d'importance moindre que l'euphorie pour en établir le diagnostic.

Pour des auteurs tels que Berner, l'importance accordée à la dysphorie dans les troubles de l'humeur, qui n'est que celle d'un symptôme attribué à la manie, est insuffisante. L'école de Vienne dont il fait partie, considère la perturbation dysphorique de l'humeur comme indépendante de l'euphorie et de l'humeur dépressive et d'importance égale dans le trouble bipolaire. L'axe de perturbation thymique de type dysphorique est alors défini par l'apparition d'une humeur irritable marquée et/ou d'une résonance émotionnelle limitée aux réponses hostiles et/ou de sensibilité exacerbée à l'hostilité. Cette perturbation apparaît comme une rupture avec le fonctionnement antérieur et s'accompagne des perturbations biorythmiques des troubles de l'humeur comme entre autres l'activité, le sommeil ou l'appétit.

Certaines études citées par Berner indiqueraient la possibilité pour les praticiens et les patients bipolaires de différencier ainsi leurs modifications thymiques, dans le sens de l'euphorie, de la dépression et de l'irritabilité. Des épisodes thymiques caractérisés par une humeur irritable au premier plan seraient ainsi négligés par rapport aux épisodes tristes ou euphoriques (Berner, 1987 ; Musalek et al., 1987, 2000). Le modèle du trouble « tripolaire » qui en découle est beaucoup plus critiquable car ne considère uniquement un domaine qui est celui de l'humeur. Cette « tripolarité » ne peut être transposée au niveau de l'activité idéique ou psychomotrice qui reste dans un modèle bipolaire, opposant l'hyperactivité à l'hypoactivité.

3. Dysphorie et mixité

Considérer la dysphorie, en tant qu'humeur irritable, comme un troisième pôle possible de perturbation thymique amène à reconsidérer la notion de mixité par rapport aux épisodes « purs ». En effet, si la présence du noyau maniaque associé à une humeur de tonalité euphorique évoque un épisode maniaque « pur », la présence de ce même noyau maniaque associé à une humeur dépressive constitue la manie dépressive. Mais qu'en est-il d'un épisode où le noyau maniaque s'accompagne d'une humeur irritable ? Doit-on alors considérer cette manie irritable comme une forme de mixité, à l'image de la manie dépressive ?

L'approche catégorielle actuelle dichotomique, sépare la « pureté » de la « mixité » (DSM-IV, APA, 1994). Ces épisodes maniaques où l'irritabilité est au premier plan posent alors de sérieux problèmes de catégorisation, cette dichotomie ne semblant pas adaptée. La démarche visant à placer tout épisode thymique dont le tableau clinique n'apparaît pas « pur » dans une catégorie fourre-tout nommée « état mixte » n'est pas une solution satisfaisante. Il en est de même pour les visions trop restrictives des états mixtes. L'existence de la mixité ne peut être remise en question mais ne peut justifier l'attribution d'une catégorie distincte de la manie. Ainsi, les trois sous-types de manie (« euphorique », « irritable » et « dépressive ») paraissent être un meilleur compromis que la dichotomie entre état maniaque et état mixte (Dilsave et al., 1999 ; Akiskal et al., 2003).

B. La dépression « mixte »

1. Emergence du concept

Koukopoulos est le premier auteur après Kraepelin à envisager la mixité de certains états dépressifs à travers quelques observations cliniques (Koukopoulos et al., 1992). Trois ans plus tard, il approfondit son concept dans une seconde publication nommée : « La dépression anxieuse-excitée : un syndrome affectif mixte » (Koukopoulos et al., 1995). Cependant, on trouve des traces descriptives de ce trouble plus d'un siècle auparavant. Koukopoulos cite d'ailleurs en guise d'introduction cette intuition de Griesinger qu'il qualifie de « géniale » : « Avec l'expression états dépressifs, il n'est pas entendu que la nature de ces états soit l'inertie, la faiblesse et la suppression des processus psychiques et des processus cérébraux qui les accompagnent. Nous avons beaucoup plus de raisons de croire que des états irritatifs cérébraux très forts et des processus d'excitation psychique en sont souvent l'origine ; mais le résultat final de ces processus pour l'humeur est un état dépressif ou un état psychique douloureux. » (1861).

Une des principales constatations ayant amené Koukopoulos à suggérer la nature mixte de ces états, qui répondent aux critères de la dépression majeure et non des états mixtes est la réponse aux traitements qui correspond à celle des états d'excitation maniaques. En effet, une aggravation sous antidépresseurs est constatée. En revanche, ces états s'améliorent sous lithium, anticonvulsivants, neuroleptiques, benzodiazépines ou sismothérapie.

Les deux principales caractéristiques cliniques sont selon lui l'absence de ralentissement et la grande souffrance exprimée : « Le patient est alors souvent considéré comme un hystérique ou une personnalité émotive souffrant d'une dépression réactionnelle ». Ces deux caractéristiques sont toutefois peu spécifiques, l'état dépressif s'accompagnant en effet fréquemment de plaintes douloureuses morales ou physiques (Corruble et Guelfi, 2000).

Koukopoulos recommande alors de bien étudier l'histoire de la maladie et de rechercher des antécédents personnels et familiaux de bipolarité ainsi qu'un éventuel tempérament prémorbide. Des éléments dysphoriques (d'irritabilité) sont également constatés et s'associe à des symptômes d'hyperactivité mentale souvent difficiles à déceler. L'anxiété est présente de façon constante et constitue la première plainte du malade. C'est d'ailleurs par rapport à cette anxiété et ses manifestations que certains auteurs remettent aujourd'hui en cause ce concept.

Koukopoulos insiste bien sur le fait que ces états ne sont pas transitoires et fréquents, pouvant constituer 30 % des dépressions chez les femmes et 16 % chez les hommes dans une étude de 1990 qu'il cite dans ce même article. Cette étude retrouvait sur 181 patients bipolaires déprimés 46 patients validant ses critères de dépression mixte, ces critères sont exposés dans le tableau XVI.

Koukopoulos considère ce syndrome dépressif mixte comme une forme atténuée et non psychotique de la classique « melancholia agitata ».

Tableau XVI. La dépression anxieuse-excitée selon Koukopoulos

A. Critères observés par le médecin

- Humeur dysphorique
- Absence de ralentissement
- Dramatiques expressions de souffrance
- Crises de larmes
- Faciès mobile et expressif
- Parole fluide
- Agitation psychique et/ou motrice
- Labilité émotionnelle
- Tentatives de suicide impulsives
- Pression artérielle diastolique élevée

B. Plaintes du malade

- Anxiété
- Tension interne
- Irritabilité
- Sentiments de colère
- Désespoir
- Impulsions suicidaires (type raptus)
- Fuite et/ou accélération des idées
- Ruminations
- Insomnie précoce ou du milieu de la nuit

C. Critères observés par l'entourage

- Plaintes incessantes
 - Irritabilité
 - Agressions verbales occasionnelles
 - Agressions physiques occasionnelles
 - Excitation sexuelle occasionnelle
-

Koukopoulos propose en 1999 une nouvelle définition de la dépression mixte comme un état dépressif majeur auquel s'ajoutent deux des trois symptômes suivants : irritabilité, agitation psychomotrice et tachypsychie.

Quelques années plus tard, plusieurs études mettent en évidence la présence fréquente de symptômes hypomaniaques au cours d'épisodes dépressifs. Benazzi et Akiskal (2001) constatent la présence d'au moins un symptôme hypomaniaque chez 90 % des patients déprimés et la présence d'au moins trois symptômes dans 28,5 % des cas.

2. Données récentes

Benazzi est sans conteste l'auteur le plus prolifique sur le sujet. Ses publications sont nombreuses mais toutefois extrêmement redondantes. Il consacre une bonne partie de ses travaux à chercher quelle est la meilleure définition de la dépression mixte. Au final, il semble s'accorder avec Akiskal, sur la présence d'au moins trois symptômes hypomaniaque associés au trouble dépressif (Benazzi, 2001, 2002, 2003 ; Benazzi et Akiskal, 2001). Cette définition paraît selon lui la plus spécifique de la bipolarité, donnant alors un intérêt prédictif au diagnostic de dépression mixte. Il considère l'irritabilité et l'agitation psychomotrice comme les symptômes les plus caractéristiques de cette dépression mixte dans une étude sur un échantillon de 602 patients déprimés (Benazzi et Akiskal, 2006). Ces deux symptômes devraient selon lui faire l'effet d'un "drapeau rouge" et aider les cliniciens à poser le diagnostic. Les publications les plus intéressantes de Benazzi sont celles portant sur les états

mixtes kraepeliniens comme la dépression agitée ou la dépression avec fuite des idées. Ainsi, sur un échantillon de 336 patients présentant un trouble dépressif majeur, dont 130 sont unipolaires et 206 sont bipolaires, la dépression avec fuite des idées est présente chez 213 patients (63,3 %) et associée significativement au trouble bipolaire, un âge plus jeune de survenue, plus d'éléments atypiques, plus d'agitation psychomotrice, plus de culpabilité et plus d'idéation suicidaire (Benazzi, 2003). L'agitation est également un symptôme fréquent chez les patients déprimés. C'est ce que constate Benazzi (2004) dans une autre étude sur 434 patients déprimés (245 bipolaires et 189 unipolaires). La dépression agitée, définie comme un trouble dépressif majeur auquel s'ajoute l'agitation psychomotrice, est présente chez 34,7 % des patients. La dépression agitée est plus fréquente chez les bipolaires, l'âge de survenue est plus jeune, il y a également plus d'éléments d'atypicité et une prédominance féminine. De plus, 70 % de ces dépressions agitées sont mixtes selon la définition de Benazzi. Toutefois, d'après ces données, l'agitation psychomotrice ne saurait suffire à elle seule pour individualiser un sous-type de dépression. D'autres études similaires menées par Benazzi et al. (2004), ou Akiskal et al. (2004), ne parviennent à prouver l'appartenance de la dépression agitée au spectre bipolaire. Il semble donc logiquement bien difficile de la concevoir dans la catégorie des états mixtes.

Rappelons que la dépression agitée n'est pas aujourd'hui considérée comme une entité nosologique propre par le DSM-IV ou la CIM-10.

Sato et al. (2003) se penchent également depuis quelques années sur le concept de dépression mixte, constatant également la fréquence plus élevée des symptômes maniaques au cours des épisodes dépressifs chez les bipolaires par rapport aux unipolaires. Ces auteurs remarquent également que les patients déprimés unipolaires avec plus de trois symptômes hypomaniaques présentent certaines caractéristiques similaires à celles des patients bipolaires, tel l'âge plus jeune de survenue, les antécédents familiaux de bipolarité et la suicidalité. Ils proposent alors

que les patients unipolaires présentant une dépression mixte soient considérés dans le spectre bipolaire. Dans une seconde publication basée sur le même échantillon de 958 patients déprimés (Sato et al., 2005), il s'avère que cette fréquence élevée de symptômes hypomaniaques n'est pas associée à la prise récente d'un traitement antidépresseur ou d'autres substances.

3. Une entité controversée

Dans la majorité des travaux sur la dépression mixte, l'étude des symptômes anxieux est beaucoup moins approfondie que celle des éléments maniaques, dépressif et irritables. Ceci ne permet pas une analyse correcte de l'interrelation entre ces différentes dimensions. Il reste donc encore difficile de cerner l'origine maniaque ou anxieuse de certains symptômes, comme l'agitation psychomotrice ou l'accélération de la pensée, au cours des épisodes dépressifs.

Or l'agitation durant un épisode dépressif peut également être entraînée par une anxiété importante. Comme le soulève Sato et al. (2005) dans une lettre à l'éditeur de *l'American Journal of Psychiatry*, il serait capital de comprendre les relations entre le symptôme d'agitation et les dimensions maniaques et anxieuses au cours d'un épisode dépressif. Ce débat sur l'attribution syndromique de l'agitation semble remonter au début du siècle dernier. En effet dans la « melancholia agitata », l'anxiété est considérée comme la cause de l'agitation et de l'accélération du cours de la pensée, mais après l'introduction des états mixtes par Kraepelin, un différent commence à émerger entre certains auteurs. Westphal et Koplín soutiennent en 1907 que l'anxiété supposerait l'inhibition et produirait l'agitation, mais pour Thalbitzer (1908), Dreyfuss (1907) et Specht (1908), c'est une composante d'excitation nerveuse qui est la cause de l'agitation et de l'accélération de la pensée (Koukopoulos, 1995).

A ce jour, bien qu'il reste difficile de trancher, nous disposons de données supplémentaires qui suggèrent une indépendance de l'agitation et de l'anxiété. Tout d'abord, les antidépresseurs, qui possèdent des propriétés anxiolytiques, semblent aggraver l'agitation et la tachypsychie au cours des épisodes dépressifs mixtes (Koukopoulos, 1992, 1995 ; Sato et al., 2005). Dans une étude récente sur 42 patients présentant une dépression sévère ou résistante aux antidépresseurs, Henry, Van Den Bulke, Demazeau et al. (2003) distinguent les patients dépressifs "purs" (sans symptômes hypomaniaques associés), et les patients dépressifs "mixtes" (avec un ou des symptômes hypomaniaques ou maniaques associés). Les premiers répondent favorablement à un traitement antidépresseur (76 %) associé à un thymorégulateur (38 %) ou à des séances d'électroconvulsivothérapie (24 %) tandis que les seconds sont guéris de l'épisode par l'arrêt de l'antidépresseur et l'introduction sur une courte durée d'un traitement antipsychotique (81 %) associé à un thymorégulateur (86 %). Les tableaux cliniques des deux groupes de patients sont résumés dans le tableau XVII.

Tableau XVII. Différences sémiologiques principales entre les patients présentant un épisode dépressif majeur pur et ceux présentant un état mixte dépressif (Henry C, M'bailara K, Desage A et Antoniol B, 2006)

Tonalité affective : tristesse	
Episode Dépressif	Etat mixte dépressif
<ul style="list-style-type: none"> • Pauvreté de la mimique et ne s'exprime pas spontanément • Emoussement affectif • Ralentissement des processus idéiques • Ralentissement moteur important • Etat plus sévère le matin avec difficultés importantes pour se mettre en route 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyper-expressivité des affects, emploi fréquent de superlatifs, mise en avant des affects douloureux mais très sensibles à l'environnement (syntones) • Emotions très vives • Tachypsychie ou impression de cerveau sans repos, pression intrapsychique • Sentiment d'épuisement mais alternant avec des phases d'agitation motrice ou de tension interne • Plus mal en fin de journée

Plusieurs études montrent que les symptômes anxieux au cours d'un épisode dépressif sont plus fréquents chez les patients unipolaires alors que la dépression mixte est plus fréquente chez les bipolaires (Sato et al., 2005).

Enfin quelques études factorielles de la dépression apparaissent confirmer que l'agitation et les symptômes maniaques constituent un syndrome indépendant de l'anxiété au cours des épisodes dépressifs. La première (Sato et al., 2005), concerne l'échantillon présenté plus haut de 958 patients déprimés (bipolaires de type I, II et unipolaires) et isole un facteur « manie agitée », composé de l'excitation psychomotrice, de l'accélération des processus idéiques et de l'irritabilité (sans l'euphorie et les idées de grandeur), séparément du facteur « anxiété ». La seconde (Biondi et al., 2002) est menée par sur deux échantillons de 380 et 143 patients unipolaires présentant un trouble dépressif majeur selon le DSM-IV. Les trois facteurs obtenus sont les dimensions dépressive, anxieuse et d'activation. L'activation n'est obtenue que chez 20 % à 27 % des patients. Les auteurs signalent donc une nouvelle fois que les états dépressifs mixtes ne sont pas rares et que les symptômes de type « activation » sont souvent difficiles à identifier chez ces patients.

En attendant d'autres données, il reste nécessaire de ne pas négliger la dépression mixte, que son origine soit anxieuse ou maniaque, notamment en raison des problèmes de diagnostic différentiel et des possibles implications thérapeutiques. Le traitement antidépresseur est en effet souvent aggravant, tandis que les thymorégulateurs, neuroleptiques atypiques et électroconvulsivothérapie sont efficaces. Le risque suicidaire ne doit également pas être négligé, notamment selon une étude (Balasz et al., 2006) portant sur un échantillon de 100 patients, 24 heures après une tentative de suicide, dont 63 % remplissent les critères de la dépression mixte (définis par la présence d'un état dépressif majeur accompagné d'au moins trois symptômes hypomaniaques ou maniaques). Selon Akiskal et Benazzi (2005), plus l'activation psychomotrice et mentale sont importantes, plus grande est la probabilité de transition de l'idéation suicidaire vers l'acte suicidaire.

C. L'hypomanie mixte

1. Emergence du concept

Comme mentionné auparavant, la plupart des études portant sur les états mixtes concernent des patients maniaques et limitent ainsi ce concept d'état mixte à la catégorie du trouble bipolaire de type I. Plusieurs auteurs contestent ce qu'ils considèrent être une vision trop restrictive, négligeant certains patients dont la symptomatologie mixte ne remplit pas les critères de l'état maniaque. Le premier de ces auteurs est Susan McElroy qui propose en 1992 son concept de manie dysphorique dont les critères sont remplis par la présence d'au moins trois symptômes dépressifs associés à un syndrome maniaque ou hypomaniaque (McElroy, 1992). Les critères de l'état mixte proposés par Perugi et al. (1997) prennent également en compte la possibilité de survenue de l'hypomanie mixte. Toutefois, malgré ces contestations et prises de position, aucune étude portant spécifiquement sur cette hypomanie mixte n'a été publiée avant 2005.

2. Données récentes

C'est donc récemment qu'est publiée une étude prospective concernant le suivi de 908 patients bipolaires pendant plus de 7 ans par Suppes et al. (2005), ce qui représente 14328 consultations. Le diagnostic d'hypomanie mixte requiert alors un score à la YMRS égal ou supérieur à 12 associé à un score à l'IDS-C (Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated Version) égal ou supérieur à 15. Ainsi, sur les 1044 visites de patients présentant des symptômes hypomaniaques, 57 % remplissent ces critères d'hypomanie mixte avec une nette prédominance féminine. Ainsi, de même que pour la manie, l'hypomanie semble fréquemment accompagnée de symptômes dépressifs, particulièrement chez la femme.

Akiskal et Benazzi (2005) étudient quant à eux la présence simultanée de symptômes hypomaniaques et dépressifs chez 320 patients bipolaires de type II en cours d'épisode aigu. L'hypomanie mixte est alors définie par la présence d'un syndrome hypomaniaque associé à un état dépressif majeur. Ainsi, seulement 45 patients (14 %) remplissent ces critères d'hypomanie mixte. Ce groupe de 45 patients, comparés à celui des 120 présentant un état dépressif majeur sans symptômes hypomaniaques associés, se caractérise par une prédominance féminine et par la fréquence élevée des symptômes suivants : irritabilité, tachypsychie, distractibilité, augmentation du débit verbal, agitation psychomotrice et augmentation des activités dirigées vers un but. Le symptôme le plus spécifique et de meilleure valeur prédictive est l'agitation psychomotrice.

3. Perspectives

Les deux études disponibles sur l'hypomanie mixte rendent compte de la fréquence élevée de symptômes dépressifs accompagnant l'hypomanie chez les patients bipolaires ainsi que de la prédominance féminine associée à cette mixité. Ces données semblent superposables à celles concernant la manie mixte et suggèrent comme le proposent Akiskal et Benazzi (2005) la possibilité d'étendre le concept de l'état mixte selon le DSM-IV à l'hypomanie. Cependant, ces données demandent à être confirmées par de plus nombreuses études.

D. Manie stuporeuse et catatonique

1. Ralentissement psychomoteur et manie

La controverse perdure quant à la possibilité de manifestation du ralentissement psychomoteur au cours d'un accès maniaque. En effet, d'une part, l'accélération

psychomotrice fait partie du noyau maniaque, tandis que le ralentissement psychomoteur est encore beaucoup assimilé uniquement à la dépression. Considérer manie et dépression seulement comme des maladies de la motricité ne semble pas plus pertinent que de les considérer comme des perturbations isolées de l'humeur. Là encore, les théories kraepeliniennes apportent une aide précieuse en considérant à la fois le domaine de l'humeur et de l'activité. Kraepelin reconnaît d'ailleurs l'existence de la manie stuporeuse qu'il considère à l'époque comme un des exemples les plus parlant d'état mixte (Marneros, 2001). Il isole également une autre forme de manie associée à un ralentissement psychomoteur : la manie inhibée caractérisée par sa tachypsychie la distinguant ainsi de la manie stuporeuse où le ralentissement existe aussi au niveau idéique. Ces deux types d'états mixtes kraepeliniens sont décrits dans l'ouvrage de Goodwin et Jamison (1990) qui reprennent les critères de Kraepelin pour la classification des états mixtes. Toutefois, manies ils sont aujourd'hui considérés à une place plus ou moins centrale sur le continuum entre schizophrénie et troubles bipolaires. Les études à grandes échelles concernant ce type de manie sont quasiment inexistantes mais certaines études de cas apportent des arguments évolutifs en faveur de leur appartenance au spectre bipolaire (Bourgeois et al., 2004).

2. Catatonie et troubles bipolaires

La catalepsie (flexibilité cireuse) est un trouble décrit depuis 100 ans avant J.-C. (« état de saisissement avec immobilité »). La définition de la catatonie ajoute à la catalepsie d'autres perturbations psychomotrices à type d'excitation ou d'inhibition (immobilité, stupeur) et de négativisme. Ce « complexe sémiologique » comme l'a appelé Henri Ey ne serait ni une maladie, ni un syndrome mais serait « une forme de la conscience schizophrénique ou hébéphrénique ». D'autres auteurs l'attribuent à la psychose maniaco-dépressive avant que

l'on constate un déplacement net de diagnostic des symptômes catatoniques vers la PMD au dépend de la schizophrénie. Henri Ey se rectifie à son tour en faisant apparaître la catatonie dans l'étude 25 traitant des psychoses périodiques maniaco-dépressives. L'étude de Morisson (1973), rétrospective, concerne 250 patients hospitalisés avec un diagnostic de schizophrénie catatonique sur une période de 50 ans. Parmi les patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie du type excitation catatonique, 30 % sont reclassés dans la catégorie des troubles de l'humeur. Il en est de même pour 15 % des patients diagnostiqués schizophrénie catatonique ralentie.

D'après l'APA (DSM-IV-TR, 2000) : « Parmi les patients présentant une catatonie, 25 à 50 % des cas surviennent en association avec des troubles de l'humeur, 10 à 15 % surviennent en association avec la schizophrénie, et les cas restants surviennent en association avec d'autres troubles mentaux. Il est important de noter que la catatonie peut également survenir dans une grande variété d'affections médicales générales, comprenant, mais sans se limiter à ces affections, celles dues à des maladies infectieuses, métaboliques et neurologiques, ou dues à un effet secondaire d'un médicament. Enfin, en raison de la gravité des complications, une attention toute particulière doit être portée sur la possibilité que la catatonie soit due au syndrome malin des neuroleptiques. ».

3. Catatonie et mixité

Plusieurs études soulignent la plus grande fréquence des symptômes catatoniques dans les formes mixtes de manie. Wernicke (1900) et Kleist (1912) le notent déjà au début du dix-neuvième siècle. Selon Lange (1922), 28 % des patients mixtes présentent des signes multiples de catatonie (excitation motrice alternant rapidement avec l'inhibition, verbigérations, stéréotypies, postures et itérations) contre seulement 13 % dans la manie

« pure ». Bräunig et al. (1998) et Krüger et al. (2003) évaluent la prévalence de la catatonie dans la manie entre 28 % et 37 % et lui attribuent une sévérité accrue, plus de comorbidité et un pronostic plus sombre. Dans cette dernière étude, ces auteurs allemands de l'université de Bochum étudient un échantillon de 99 patients maniaques sévères hospitalisés. 39 patients (39,4 %) présentent alors une manie mixte (selon les critères de McElroy) et les 60 (60,6 %) autres une manie « pure ». Seulement 5 % des patients maniaques « purs » remplissent les critères du syndrome catatoniques selon la *Catatonica Rating Scale* (Braunig et al., 2000) contre 62 % des patients maniaques purs. Sur le total des patients catatoniques (27) de l'étude, 24 présentent une manie mixte. Ces résultats, assez impressionnants, demandent à être confirmées. Ils incitent toutefois à réfléchir sur les rapports entre catatonie et mixité. Les symptômes catatoniques sont ils attribués au registre dépressif par l'expérimentateur ? A l'inverse, le syndrome catatonique ne pourrait-il par être aussi une des manifestations de la coexistence de symptômes maniaques et dépressifs sur le plan moteur ?

Kruger et al. (2003) rappellent enfin la nécessaire abstention des neuroleptiques devant un tableau catatonique car ils peuvent induire des syndromes extrapyramidaux, un pseudo-parkinsonisme et une akathisie. Le risque de syndrome malin est également augmenté. La sismothérapie reste par contre un traitement efficace et de moindre risque.

E. Les cycles ultra-ultrarapides

1. Définitions

Le trouble bipolaire à cycles rapides est défini par la survenue d'au moins quatre épisodes par an (APA, 2000). La limite conventionnelle reconnue pour la durée d'un épisode est d'au moins 24 heures (donc un cycle d'une durée de 48 heures). Cependant certains patients bipolaires semblent présenter des oscillations encore plus rapides. Les premières descriptions

sont celles de Kramlinger et Post (1996) qui identifient chez cinq patients bipolaires des oscillations « ultrarapides », de quelques jours seulement, ou « ultra-ultrarapides » (« *ultraradian* »), inférieures à 24 heures. Ces manifestations ne peuvent être expliquées par la présence de troubles de la personnalité, non constatés chez ces patients.

Par la suite, Tillman et Geller (2003) définissent les épisodes thymiques à cycles ultrarapides ou ultra-ultrarapides comme une perturbation de l'humeur d'au moins deux semaines où les cycles sont des virages de l'humeur journaliers ou à quelques jours d'intervalle.

2. Cyclicité ou mixité ?

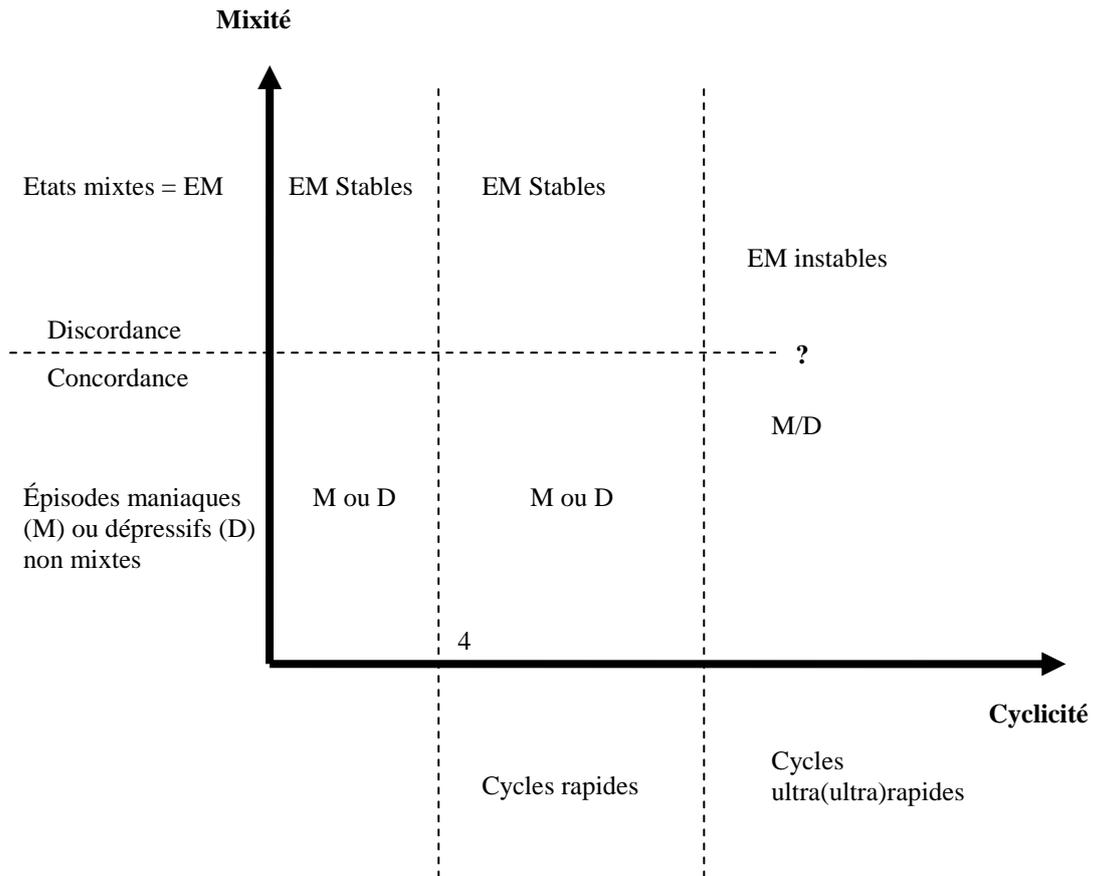
Ce concept semble proche de celui des états mixtes instables de Mentzos, où les symptômes maniaques et dépressifs oscillent de façon asynchrone et discordante à l'échelle de quelques heures, mais pourrait aussi regrouper une partie non négligeable des états mixtes dans leur ensemble. Le DSM-IV résout le problème de façon radicale en imposant la stabilité des symptômes dans sa définition des états mixtes. Ce n'est pas le cas des autres définitions (OMS, 1993 ; McElroy et al., 1992 ; Perugi et al., 1997 ; Dayer et al., 2000) qui prennent en compte l'alternance des symptômes à l'échelle d'une journée. Bien que les virages des cycleurs ultra-ultrarapides soient considérés comme concordants, passant brutalement d'un état dépressif à un état maniaque, la confusion devient inévitable avec des états mixtes où les symptômes alternent aussi rapidement, malgré leur discordance.

La limite ne semble donc pas évidente entre cycles rapides et mixité.

Une vision simplifiée selon un double continuum mixité/cyclicité (figure 7.) permet de représenter schématiquement la difficulté croissante à individualiser épisodes mixtes et non mixtes lorsque les cycles évoluent à l'échelle d'une journée. Tout ceci soulève quelques questions sur les rapports entre cyclicité et mixité dans les troubles bipolaires. Les épisodes

mixtes dans leur forme stable ne semblent pas significativement plus associés aux cycles rapides que les épisodes non mixtes selon les données de la littérature (McElroy et al., 1995 ; Bauer et al., 1994 ; Perugi et al., 1997 ; Akiskal et al., 1998). Cependant la notion d'état mixte avec alternance des symptômes à l'échelle de quelques heures et le concept de cycle ultra-ultrarapide semblent en partie superposables. Les rapports entre ces deux spectres de mixité et cyclicité gagneraient à être plus étudiés à l'avenir en vue d'une meilleure compréhension psychopathologique de certaines formes de troubles bipolaires.

Figure 7. Etats mixtes et cycles ultra-ultrarapides



F. Troubles schizophréniques

1. Etats mixtes et schizophrénie

Depuis Kraepelin, schizophrénie et psychose maniaco-dépressive sont considérées de façon catégorielle comme deux entités cliniques bien distinctes. Une proportion non négligeable de patients rend cette catégorisation difficile.

Les deux troubles semblent répondre à un modèle multifactoriel avec des intrications polygéniques et environnementales. Certains facteurs se révéleraient communs au niveau

génétique mais aussi au niveau environnemental à l'image des complications obstétricales ou des saisons de naissance (Demily et Thibaut, 2005).

Lors de la survenue d'un état mixte, les difficultés diagnostiques sont fréquentes en raison de la cooccurrence (ou de l'alternance rapide) de symptômes d'inhibition et d'activation, évoquant volontiers un tableau schizophrénique ou alterneraient symptômes positifs et négatifs. La dissociation schizophrénique est elle aussi décrite dans trois domaines (intellectuel, affectif et psychomoteur) qui évoquent les trois domaines de la vie psychiques avec lesquels Kraepelin développe sa théorie des états mixtes (pensée, humeur, volonté).

Les notions de « dissociation », « discordance » et « désorganisation » psychique sont classiquement associées à la schizophrénie plutôt qu'aux troubles de l'humeur mais le concept d'état mixte semble toutefois s'en rapprocher. En effet, les trois domaines de la vie psychique évoluent de façon dissociée et discordante lors d'un état mixte. Mais si cet état mixte est instable, à cette « dissociation » et à cette « discordance » s'ajoutent une désynchronisation et une « désorganisation ».

Quels sont donc les rapports du spectre de la mixité avec les troubles schizophréniques ? La réponse semble pouvoir être apportée plutôt par les neurosciences que par la réponse aux antipsychotiques et à leur large spectre.

Toutefois, deux troubles : l'épisode thymique avec caractéristiques psychotiques non congruentes et le trouble schizo-affectif, semblent se rapprocher du centre du continuum ou d'une éventuelle frontière entre bipolarité et schizophrénie. Il se trouve que d'après les données récentes, les manifestations de l'ordre de la mixité thymique sont particulièrement fréquentes au sein de ces deux entités.

2. Caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur

Dans l'étude de Pini et al. (2004), l'analyse de la symptomatologie délirante ne semble absolument pas fiable pour catégoriser les patients vers la schizophrénie ou le trouble bipolaire lors d'un épisode délirant aigu. La manie psychotique avec caractéristiques non congruentes représente la situation piège typique et est de plus en plus étudiée actuellement. Toni et al. (2001) comparent sur un échantillon de 155 patients maniaques, ceux avec ou sans caractéristiques psychotiques non congruentes (CPNC). La plupart des variables démographiques et cliniques sont similaires mais certaines données sont intéressantes et significatives. A commencer par les antécédents familiaux de schizophrénie plus fréquents chez les patients avec CPNC (4 % contre 0 %), ce qui les rapproche quelque peu du spectre de la schizophrénie et qui encourage les auteurs à envisager la possibilité d'un sous-type de manie distinct. La deuxième donnée digne d'intérêt est la fréquence plus élevée des caractéristiques dépressives au cours de l'épisode chez les patients avec CPNC, associée à un risque suicidaire plus élevé. Ces données, bien que restant à confirmer par d'autres études, suggèrent l'extension d'une partie du spectre de la mixité vers les troubles schizophréniques, et ce, qu'il y ait frontière ou continuum.

L'échantillon EPIMAN (n = 1090) est repris par Azorin et al. (2004) afin de comparer les patients maniaques avec caractéristiques psychotiques congruentes (CPC = 33,4 %) ou non congruentes (CPNC = 16,5 %). Le groupe CPNC est alors caractérisé par une prépondérance féminine (2/1), des intervalles libres plus courts, plus d'hallucinations auditives, d'idées de référence ou de persécution et des scores de dépression, d'irritabilité et d'anxiété plus élevés. Une nouvelle fois, le spectre de la mixité semble bien installé au sein de ce sous-type de manie. Les auteurs mentionnent par ailleurs la compatibilité de ces données avec l'hypothèse de l'école de Vienne, suggérant l'instabilité dysphorique comme associée des caractéristiques

délirantes paranoïdes et persécutrices au cours des épisodes maniaques (Ballerini et Ballerini, 2000).

3. Trouble schizo-affectif

Les schizo-affectifs concrétisent in fine la voie intermédiaire de tableaux difficiles à classer sur les patterns cliniques, génétiques, la réponse au traitement, l'évolution (Meynard, 2005). Il est vrai que du point de vue clinique, la distinction entre un schizophrène avec des troubles thymiques et un patient bipolaire présentant des éléments psychotiques non congruents à l'humeur est loin d'être évidente. La seule démarche fiable semble être l'analyse des phases inter-critiques éventuelles car cette question ne semble pas pouvoir être éludée par l'effet classe et large spectre des antipsychotiques.

Le trouble schizo-affectif reste très peu étudié et il n'existe pas de réel consensus franc sur ce concept qui a été modifié à chaque édition du DSM. Pourtant, ce diagnostic est en augmentation sensible dans les nouvelles cohortes de psychotiques (Meynard, 2005). Est-ce une évolution des cliniciens ou une modification des symptômes induite par les traitements ?

Les états mixtes peuvent aussi se rencontrer dans l'évolution d'un trouble schizo-affectif. Les données sur le sujet sont toutefois quasi-inexistantes. Seul Marneros et al. (2004) se penche actuellement sur le sujet dans une étude prospective sur 100 patients bipolaires comparés à 177 patients schizo-affectifs. Les résultats préliminaires publiés en 2004 retrouvent au moins un épisode mixte dans les antécédents de 32 % des patients schizo-affectifs contre 25 % chez les patients bipolaires. Les épisodes « schizo-mixtes » sont tout de même rares, représentant 5,6 % des épisodes des patients schizo-affectifs. La prédominance féminine est alors retrouvée tout comme le pronostic défavorable. Les résultats définitifs de cette étude restent à

venir. Il est vrai que comme le mentionnent les auteurs, cette entité diagnostique contraint à de multiples biais.

CONCLUSION

La conception Kraepelinienne des états mixtes reste aujourd'hui l'un des rares modèles spécifiques et explicatifs sur le plan psychopathologique d'une manifestation pourtant fréquente du trouble bipolaire.

Après avoir décomposé la vie psychique en trois domaines que sont l'humeur, la pensée et l'activité, Kraepelin les définit par l'association d'une dimension correspondant à un état

maniaque et de deux dimensions correspondant à un état dépressif ou par l'association de deux dimensions correspondant à un état maniaque et d'une dimension correspondant à un état dépressif. Kraepelin est aussi le premier à décrire des formes stables dans le temps, les différenciant ainsi des formes transitionnelles entre manie et dépression. Il ouvre enfin la voie à Mentzos qui définira les états mixtes instables caractérisés par l'alternance rapide et désynchronisée de ces trois domaines de la vie psychique au cours d'un épisode thymique.

Ces conceptions remettent déjà en question à l'époque le modèle unidimensionnel de la maladie maniaco-dépressive où l'état normothymique serait le centre d'un continuum dont une extrémité serait occupée par la dépression et l'autre par la manie.

Les états mixtes figurent aujourd'hui dans les classifications internationales et y sont définis comme la sommation des épisodes maniaque et dépressif majeur, tous deux complets. Considérant ces définitions comme trop restrictives, certains auteurs proposent d'autres critères plus larges et très variables.

Les données récentes concernent en majeure partie les états mixtes remplissant les critères de l'épisode maniaque. Les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives selon les différentes études ne sont pas en faveur d'une catégorie distincte de la manie. Les particularités de ce sous-type de manie semblent se limiter à une prédominance féminine, à un risque suicidaire augmenté et à une réponse diminuée au lithium.

Certaines hypothèses soulevées sur la nature de ces états mixtes ne sont pas vérifiées : celle d'une manifestation transitionnelle, d'une superposition de deux épisodes thymiques, d'une alternance ultrarapide entre deux pôles thymiques ou encore d'une forme extrêmement sévère ou tardive d'épisode thymique. En revanche, un véritable noyau symptomatologique

maniaque d'activation est mis en évidence, sur lequel viendraient se greffer, à des degrés variables, les dimensions euphorique, dépressive et irritable.

Ces données peuvent cependant difficilement être généralisées à l'ensemble des états mixtes, car ne les considérant qu'au sein de la manie. Ainsi, certains auteurs suggèrent désormais l'existence d'états mixtes chez des patients présentant un trouble dépressif majeur sans remplir les critères de l'épisode maniaque. Cette entité plus récente de dépression mixte reste aujourd'hui moins étudiée et se heurte encore à la controverse quant à l'attribution des symptômes d'activation à l'anxiété ou à la manie.

Si les frontières de la mixité semblent floues au sein des troubles de l'humeur, les confusions diagnostiques sont aussi fréquentes avec les troubles de la personnalité et les troubles psychotiques. Ainsi, par exemple, les rapports entre états mixtes, dysphorie et schizophrénie semblent parfois très étroits. Le trouble schizo-affectif constitue alors souvent le refuge des tableaux cliniques difficiles à classer.

Les définitions actuelles des états mixtes sont nombreuses et peu spécifiques. L'aide apportée aux cliniciens est donc insuffisante pour faire face aux nombreux diagnostics différentiels qui n'engendrent pas les mêmes démarches thérapeutiques. Les cas cliniques présentés en première partie illustrent le polymorphisme et la difficulté de prise en charge de ces épisodes thymiques mixtes. La nécessité d'un consensus sur une définition catégorielle des états mixtes se heurte pour l'instant à l'insuffisance des données explicatives sur leur nature et leur survenue. Les études génétiques, biologiques et d'imagerie pourraient à l'avenir apporter certaines réponses. En attendant, il semble préférable pour le clinicien de se référer à la vision kraepelinienne des états mixtes, qui combine les considérations dimensionnelle et catégorielle des états mixtes.

RÉFÉRENCES

Akiskal HS. **Diagnosis and classification of affective disorders: new insights from clinical and laboratory approaches.** Psychiatr Dev. 1983 Summer ; 1(2) : 123-60.

Akiskal HS. **The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III.** Clin Neuropharmacol. 1992 ; 15 Suppl. 1 Pt A : 632A-633A.

Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. **Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy.** J Affect Disord. 2003 Jan ; 73(1-2) : 7-18.

Akiskal HS, Benazzi F. **Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states?** Psychopathology. 2005 Sep-Oct ; 38(5) : 273-80.

Akiskal HS, Benazzi F. **Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania – operational and conceptual dilemmas.** Bipolar Disord. 2005 Oct ; 7(5) : 456-64.

Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S. **Toward a refined phenomenology of mania: combining clinician-assessment and self-report in the French EPIMAN study.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 89-96.

Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, Lancrenon S, Fraud JP, Chatenet-Duchene L. **Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN).** J Affect Disord. 1998 Sep ; 50(2-3) : 175-86.

Akiskal HS, Mallya G. **Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications.** Psychopharmacol Bull. 1987 ; 23(1) : 68-73.

Akiskal HS, Punzantian V. **Psychotic forms of depression and mania.** Psychiatr Clin North Am 1979 ; 2 : 419-39

Altshuler LL, Keck PE Jr, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, Frye M, Gitlin M, Hwang S, Goodman R, Leverich G, Nolen W, Kupka R, Post R. **Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder.** Bipolar Disord. 1999 Sep ; 1(1) : 61-5.

American Psychiatric Association. **Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : DSM III-R.** Washington, 1987. Traduction française : Paris : Masson.

American Psychiatric Association. **Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : DSM IV.** Washington, 1994. Traduction française : Paris : Masson.

American Psychiatric Association. **Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé : DSM-IV-TR.** Washington, 2000. Traduction française : Paris : Masson, 2003

American psychiatric association. **Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision).** Am J Psychiatry 2002 ; 159(4 suppl) : 1-50.

Angst J, Marneros A. **Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 3-19.

Azorin J.M., Akiskal HS, Hantouche E.G. **The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients.** J Affect Disord, In Press.

Azorin J.M., Hantouche E.G. **Évaluation de la manie : de la recherche à la pratique.** Ann Med Psychol 2001 ; 159(6) : 415-423

Azorin JM, Hantouche EG, Akiskal HS, Bourgeois ML, Allilaire JF, Sechter D, Lancrenon S, Chatenay-Duchene L. **Structure factorielle du syndrome maniaque : revue de littérature et résultats de l'étude française EPIMAN.** Ann Med Psychol, 2000, 158(4)

Baker RW, Brown E, Akiskal HS, Calabrese JR, Ketter TA, Schuh LM, Trzepacz PT, Watkin JG, Tohen M. **Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania.** Br J Psychiatry. 2004 Dec ; 185 : 472-8.

Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, Stauffer VL, Shao L, Tollefson GD. **Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo.** J Clin Psychopharmacol. 2003 Apr ; 23(2) : 132-7.

Balasz J, Benazzi F, Rihmer Z, Rihmer A, Akiskal KK, Akiskal HS. **The Close Link Between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention.** J Affect Disord. 2006 Apr ; 91 (2-3) : 133-8.

Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE Jr, McElroy SL, Sachs G, Vieta E, Welge JA, Yatham LN, Zarate CA Jr, Baker RW, Tohen M. **Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups.** J Clin Psychopharmacol. 2003 Aug ; 23(4) : 370-6.

Ballerini, A. ; Ballerini, A.C. **Dysphoria: A Key for 'Understanding' Delusion?** Psychopathology 2000 ; 33 : 215-219

Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh HS. **Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability.** J Affect Disord. 1994 Nov ; 32(3) : 201-11.

Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martinez A, Reinares M, Corbella B. **Treatment of mixed mania with risperidone and mood stabilizers.** Can J Psychiatry. 2001 Nov;46(9):866-7.

Benazzi F. **Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients.** Compr Psychiatry. 2001 Mar-Apr ; 42(2) : 139-43.

Benazzi F. **Atypical depression with hypomanic symptoms.** J Affect Disord. 2001 Jul ; 65(2) : 179-83.

Benazzi F. **Depressive mixed state: testing different definitions.** Psychiatry Clin Neurosci. 2001 Dec ; 55(6) : 647-52.

Benazzi F. **Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state?** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Oct ; 26(6) : 1105-11.

- Benazzi F. **Bipolar II depressive mixed state: finding a useful definition.** Compr Psychiatry. 2003 Jan-Feb ; 44(1) : 21-7.
- Benazzi F. **Depressive mixed state: dimensional versus categorical definitions.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Feb ; 27(1) : 129-34.
- Benazzi F. **Depression with racing thoughts.** Psychiatry Res. 2003 Oct 15 ; 120(3) : 273-82.
- Benazzi F. **Agitated depression: a valid depression subtype?** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Dec ; 28(8) : 1279-85.
- Benazzi F, Akiskal HS. **Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 115-22.
- Benazzi F, Akiskal HS. **Psychometric Delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states.** Psychiatry Res. 2006 Jan 30 ; 141(1) : 81-8.
- Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. **Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression).** Eur Psychiatry. 2004 Apr ; 19(2) : 85-90.
- Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. **Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode.** J Affect Disord. 2004 Apr ; 79(1-3) : 273-7.
- Berk M, Ichim L, Brook S. **Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial.** Int Clin Psychopharmacol. 1999 Nov ; 14(6) : 339-43.
- Berner P, Musalek M, Walter H. **Psychopathological concepts of dysphoria.** Psychopathology. 1987 ; 20(2) : 120-7.
- Biondi M, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Pancheri P. **Dimensional psychopathology of depression: detection of an 'activation' dimension in unipolar depressed outpatients.** J Affect Disord. February 2005 ; 84(2-3) : 133-139
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. **Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients.** J Affect Disord. 2001 Mar ; 63(1-3) : 79-83.
- Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Moller HJ. **Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder.** J Affect Disord. 2004 Feb ; 78(2) : 149-52.
- Bourgeois ML, Meynard JA, Bernardet B, Abbar M. **Le tiers état des troubles bipolaires (manies stuporeuses, catatoniques, formes mixtes et atypiques des épisodes maniaco-dépressifs).** Short communication. Ann Med Psychol 2004, 215-219.
- Bourgeois M, Verdoux H, Mainard CH. **Manies dysphoriques et états mixtes.** Encephale. 1995 Dec ; 21 Spec No 6 : 21-32.

Bowden CL. **Predictors of response to divalproex and lithium.** J Clin Psychiatry. 1995 ; 56 Suppl 3 : 25-30.

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. **A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group.** Arch Gen Psychiatry. 2000 May ; 57(5) : 481-9.

Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J; Lamictal 606 Study Group. **A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder.** Arch Gen Psychiatry. 2003 Apr ; 60(4) : 392-400. Erratum in: Arch Gen Psychiatry. 2004 Jul ; 61(7) : 680.

Braunig P, Kruger S, Shugar G. **Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania.** Compr Psychiatry. 1998 Jan-Feb ; 39(1) : 35-46.

Braunig P, Kruger S, Shugar G, Hoffler J, Borner I. **The catatonia rating scale I--development, reliability, and use.** Compr Psychiatry. 2000 Mar-Apr ; 41(2) : 147-58.

Brieger P, Ehrt U, Marneros A. **Frequency of comorbid personality disorders in bipolar and unipolar affective disorders.** Compr Psychiatry. 2003 Jan-Feb ; 44(1) : 28-34.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J; Lamictal 605 Study Group. **A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder.** J Clin Psychiatry. 2003 Sep ; 64(9) : 1013-24.

Calabrese JR, Delucchi GA. **Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder.** Am J Psychiatry. 1990 Apr ; 147(4) : 431-4.

Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. **A prospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 181-5.

Cassidy F, Ahearn E, Murry E. **Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode.** Psychol Med 2000 ; 10 : 403-11

Cassidy F, Carroll BJ. **Frequencies of signs and symptoms in mixed and pure episodes of mania: implications for the study of manic episodes.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001 Apr ; 25(3) : 659-65.

Cassidy F, Carroll BJ. **Seasonal variation of mixed and pure episodes of bipolar disorder.** J Affect Disord. 2002 Feb ; 68(1) : 25-31.

Cassidy F, Carroll BJ. **Hypocholesterolemia during mixed manic episodes.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Jun ; 252(3) : 110-4.

Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. **The performance of DSM-III-R major depression criteria in the diagnosis of bipolar mixed states.** J Affect Disord. 1997 Oct ; 46(1) : 79-81.

Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. **Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes.** J Affect Disord. 1998 Sep ; 50(2-3) : 187-201.

Chang KD, Keck PE Jr, Stanton SP, McElroy SL, Strakowski SM, Geraciotti TD Jr. **Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states.** Biol Psychiatry. 1998 May 15 ; 43(10) : 730-3.

Cassidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. **Plasma dexamethasone concentration and cortisol response during manic episodes.** Biol Psychiatry. 1998 May 15 ; 43(10) : 747-54.

Chen YW, Dilsaver SC. **Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey.** Am J Psychiatry. 1995 Feb ; 152(2) : 280-2.

Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, Cassano GB. **Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression.** J Clin Psychiatry. 2001 Jul ; 62(7) : 552-5.

Clothier J, Swann AC, Freeman T. **Dysphoric mania.** J Clin Psychopharmacol. 1992 Feb ; 12(1 Suppl) : 13S-16S.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. **A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission.** Arch Gen Psychiatry. 2003 Apr ; 60(4) : 402-7.

Corruble E, Guelfi JD. **Pain complaints in depressed inpatients.** Psychopathology. 2000 Nov-Dec ; 33(6) : 307-9.

Dayer A, Aubry JM, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. **A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension.** Bipolar Disord. 2000 Dec ; 2(4) : 316-24.

Decup A. **Actualités sur les états mixtes.** Encephale. 1999 Nov ; 25 Spec No 4 : 29-32.

Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS. **The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1991 ; 240(4-5) : 234-9.

Demily C, Thibaut F. **L'outil génétique permet-il de différencier la schizophrénie de la psychose maniaco-dépressive ?** Encephale. 2005 ; 31(Pt 2) : S23-7.

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. **Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder.** J Clin Psychiatry. 1997 Nov ; 58(11) : 470-8.

Devanand DP, Polanco P, Cruz R, Shah S, Paykina N, Singh K, Majors L. **The efficacy of ECT in mixed affective states.** J ECT. 2000 Mar ; 16(1) : 32-7.

Dilsaver SC, Akiskal HS. **High rate of unrecognized bipolar mixed states among destitute Hispanic adolescents referred for "major depressive disorder"**. J Affect Disord. 2005 Feb ; 84(2-3) : 179-186.

Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. **Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations**. Am J Psychiatry. 1999 Mar ; 156(3) : 426-30.

Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KJ. **Suicidality in patients with pure and depressive mania**. Am J Psychiatry. 1994 Sep ; 151(9) : 1312-5.

Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. **Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania**. Psychiatry Res. 1997 Nov 14 ; 73(1-2) : 47-56.

Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT. **Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents**. Am J Psychiatry. 1993 Oct ; 150(10) : 1548-51.

Double DB. **The factor structure of manic rating scales**. J Affect Disord. 1990 Feb ; 18(2) : 113-9.

Endicott J, Spitzer RL. **A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia**. Arch Gen Psychiatry. 1978 Jul ; 35(7) : 837-44.

Evans DL, Nemeroff CB. **The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder**. Am J Psychiatry. 1983 May ; 140(5) : 615-7.

Ey H, Bernard P, Brisset C. **Manuel de Psychiatrie**. 5ème édition. Paris : Masson, 1978

Falret JP. **De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancolie**. Bull. Acad. Natl. Med. (Paris, 1851).

Falret JP. **Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé**. Bull. Acad. Natl. Med. (Paris, 1854) 382-415.

Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. **The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues**. J Affect Disord. 2002 Feb ; 68(1) : 1-23.

Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. **A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania**. Am J Psychiatry. 1992 Jan ; 149(1) : 108-11.

Géraud M. **Emil Kraepelin et la bipolarité : invention ou dépassement?** Encéphale, 2001 ; Sp III : 7-14.

Godwin CD. **The dexamethasone suppression test in acute mania**. J Affect Disord. 1984 Dec ; 7(3-4) : 281-6.

Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. **Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania.** Am J Psychiatry. 1998 Dec ; 155(12) : 1753-5.

Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. **Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania.** J Affect Disord. 1999 Nov ; 56(1) : 75-81.

Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Pinto AG, Mosquera F, Perez de Heredia JL, Ballesteros J, Gutierrez M. **Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes.** Eur Psychiatry. 2004 Aug ; 19(5) : 307-10.

Gonzalez-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Perez de Heredia JL, Gutierrez M, Mosquera F. **Principal components of mania.** J Affect Disord. 2003 Sep ; 76(1-3) : 95-102.

Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, Ezcurra J, Figuerido JL, de Leon J. **First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms.** J Affect Disord. 1998 Jul ; 50(1) : 41-4.

Gonzalez-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F, Perez de Heredia JL, Gutierrez M, Ezcurra J, Gilaberte I, Tohen M. **Use of olanzapine in dysphoric mania.** J Affect Disord. 2001 Oct ; 66(2-3) : 247-53.

Godwin CD. **The dexamethasone suppression test in acute mania.** J Affect Disord. 1984 Dec ; 7(3-4) : 281-6.

Goodwin GM, for the consensus group of the british association for psychopharmacology. **Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : recommendations from the british association for psychopharmacology.** J of Psychopharmacology 2003 ;17 (2) : 149-73

Goodwin FK, Jamison KR. **Manic Depressive Illness.** New York, Oxford : Oxford University Press, 1990.

Gorwood P. **Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire.** Encephale. 2004 Mar-Apr ; 30(2) : 182-93.

Gruber NP, Dilsaver SC, Shoaib AM, Swann AC. **ECT in mixed affective states: a case series.** J ECT. 2000 Jun ; 16(2) : 183-8.

Grunze H, Walden J. **Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder.** J Affect Disord. 2002 Dec ; 72 Suppl 1 : S15-21.

Hantouche EG, Allilaire JP, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Chatenet-Duchene L, Lancrenon S, Akiskal HS. **The feasibility of self-assessment of dysphoric mania in the French national EPIMAN study.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 97-103.

Hantouche EG, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S, Allilaire JF, Akiskal HS. **Caractérisation de la manie dans la cohorte nationale de 1 090 patients de l'étude « EPIMAN-II-Mille » : fréquence des sous-types cliniques, début et errances**

diagnostiques. *Ann méd psychol*, 2003 ; 161(5) : 359.

Hardy MC. **Pour une nouvelle approche de la manie.** *Ann med psychol* 1986 ; 144(4) : 357-73.

Hardy P. **Apparition et évolution du concept de trouble bipolaire.** Les troubles bipolaires (PRID). Masson, 1997.

Henry C. **Du concept d'état mixte à la dimension dysphorique des manies.** *References en Psychiatrie* : Doin, 1999.

Henry C. **Les états mixtes.** *Encephale*. 2005 Fev ; Spec 31(2) : 28-30

Henry C, Mitropoulou V, New AS, Koenigsberg HW, Silverman J, Siever LJ. **Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences.** *J Psychiatr Res*. 2001 Nov-Dec ; 35(6) : 307-12.

Henry C, Swendsen J, Van den Bulke D, Sorbara F, Demotes-Mainard J, Leboyer M. **Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states.** *Eur Psychiatry*. 2003 May ; 18(3) : 124-8.

Henry C, Van den Bulke D, Demazeau N, Demotes-Mainard J. **Why are some depressions worsened by antidepressants ?** *Bipolar disorders*, 2003 ; 5(1) : 24

Henry C, M'Baïlara K, Desage A, Antoniol B. **Multiplicité des syndromes associant symptômes dépressifs et maniaques : nécessité d'une approche dimensionnelle.** *L'Encéphale*, 2006 ; 32 : 351-5, cahier 1.

Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. **Incidence and signficiance of mixed affective states in a bipolar population.** *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep ; 33(9) : 1062-6.

Hirschfield R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, Grossman F. **Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy : a 3 week multicenter, double-blind, placebo-controlled Trial.** *Am J Psychiatry*. 2004 Jun 161 : 1057-1065

Jacquelin Dubuisson JR. **Dissertation sur la manie.** Paris 1812

Joffe RT, Young LT, Cooke RG, Robb J. **The thyroid and mixed affective states.** *Acta Psychiatr Scand*. 1994 Aug ; 90(2) : 131-2.

Kaplan HI, Saddock BJ. **Synopsis de psychiatrie.** 8ème edition, traduction française. Masson – Williams & Wilkins : 1998.

Keck PE Jr, McElroy SL. **12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode.** *Am J Psychiatry*. 1998 May ; 155 : 5

Keck PE Jr, Lipinski JF Jr, White K. **An inverse relationship between mania and obsessive-compulsive disorder: a case report.** *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Apr ; 6(2) : 123-4.

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, Klerman GL, Hirschfeld RM. **Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness.** JAMA. 1986 Jun 13 ; 255(22) : 3138-42.

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. **Bipolar I: a five-year prospective follow-up.** J Nerv Ment Dis. 1993 Apr ; 181(4) : 238-45.

Kennedy HG. **Anger and irritability.** Br J Psychiatry. 1992 Aug ; 161 : 145-53.

Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. **Risperidone in the treatment of acute mania : a double-blind, placebo-controlled study of 290 patients** 2005 (non publié)

Kochman F, Meynard J-A. **Les troubles bipolaires.** Sanofi, 2003 Nov

Kotin J, Goodwin FK. **Depression during mania: clinical observations and theoretical implications.** Am J Psychiatry. 1972 Dec ; 129(6) : 679-86.

Koukopoulos A. **Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia.** Psychiatr Clin North Am. 1999 Sep ; 22(3) : 547-64.

Koukopoulos A, Faedda G, Proietti R, D'Amico S, de Pisa E, Simonetto C. **Un syndrome dépressif mixte.** Encephale 1992 ; 18 : 19-21.

Koukopoulos A, Pani L, Serra G, Minnai G, Reginaldi D. **La depression anxieuse-excitée : un syndrome affectif mixte.** Encephale. 1995 Dec ; 21 Spec No 6 : 33-6.

Kraepelin E. **Psychiatrie 4.** Auflage. JA. Barth, Leipzig, 1893.

Kraepelin E. **Psychiatrie 5.** Auflage. Barth, Leipzig, 1896.

Kraepelin E. **Psychiatrie 6.** Auflage. JA Barth, Leipzig, 1899.

Kraepelin E. **Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.** III. Bd. Klinische Psychiatrie. II. Teil (8. Vollständig umgearbeitete Auflage). Johaan Ambrosius Barth, Leipzig.

Kramlinger KG, Post RM. **Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness.** Br J Psychiatry. 1996 Mar ; 168(3) : 314-23.

Krishnan RR, Maltbie AA, Davidson JR. **Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms.** Am J Psychiatry. 1983 Feb ; 140(2) : 203-5.

Kruger S, Cooke RG, Spegg CC, Braunig P. **Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode.** J Affect Disord. 2003 May ; 74(3) : 279-85.

Kruger S, Trevor Young L, Braunig P. **Pharmacotherapy of bipolar mixed states.** Bipolar Disord. 2005 Jun ; 7(3) : 205-15.

- Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DR, Parikh SV, Matte R, Silverstone PH, Sharma V. **Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling.** Can J Psychiatry. 1997 Aug ; 42 Suppl 2 : 79S-86S.
- Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. **Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years.** Am J Psychiatry. 2005 Feb ; 162(2) : 324-9.
- Lam DH, McCrone P, Wright K, Kerr N. **Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study.** Br J Psychiatry. 2005 Jun ; 186 : 500-6.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P. **A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year.** Arch Gen Psychiatry. 2003 Feb ; 60(2) : 145-52.
- Leboyer M. **Troubles bipolaires : pratique, recherche et perspectives.** John Libbey Eurotext, Paris, 2005
- Lotufo Neto F. **[Cognitive behavioral therapy for bipolar disorders].** Rev Bras Psiquiatr. 2004 Oct ; 26 Suppl 3 : 44-6. Epub 2004 Dec 07.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. **Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania.** Am J Psychiatry. 1992 Dec ; 149(12) : 1633-44.
- McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GF. **A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder.** Ann Clin Psychiatry. 1997 Jun ; 9(2) : 99-103.
- McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. **Differences and similarities in mixed and pure mania.** Compr Psychiatry. 1995 May-Jun ; 36(3) : 187-94.
- McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck PE Jr, McConville BJ. **Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder.** Am J Psychiatry. 1997 Jan ; 154(1) : 44-9.
- Maggini C, Salvatore P, Gerhard A, Migone P. **Psychopathology of stable and unstable mixed states: a historical view.** Compr Psychiatry. 2000 Mar-Apr ; 41(2) : 77-82.
- Marneros A. **Origin and development of concepts of bipolar mixed states.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 229-40.
- Marneros A, Rottig S, Wenzel A, Bloink R, Brieger P. **Affective and schizoaffective mixed states.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004 Apr ; 254(2) : 76-81.
- Mentzos S. **Mischzustaende und Mischbildhafte Phasische Psychosen.** Enke, Stuttgart, 1967
- Meynard JA. **Le concept de trouble schizo-affectif.** Encephale. 2005 Feb ; 31(Pt 2) : S31-4.

Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, Zajecka J. **Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder.** J Affect Disord. 2000 Sep ; 59 Suppl 1 : S39-S56.

Morrison JR. **Catatonia. Retarded and excited types.** Arch Gen Psychiatry. 1973 Jan ; 28(1) : 39-41.

Murphy DL, Beigel A. **Depression, elation, and lithium carbonate responses in manic patient subgroups.** Arch Gen Psychiatry. 1974 Nov ; 31(5) : 643-8.

Musalek, M., Griengl, H., Hobl, B., Sachs, G. ; Zoghalmi, A. **Dysphoria from a Transnosological Perspective.** Psychopathology 2000 ; 33 : 209-214

Musalek M, Lesch OM, Kieffer W. **Dysphoric states in the course of manic-depressive illness.** Psychopathology. 1987 ; 20(2) : 107-14.

Nunn CM. **Mixed affective states and the natural history of manic-depressive psychosis.** Br J Psychiatry. 1979 Feb ; 134 : 153-6.

Organisation Mondiale de la Santé. **Classification internationale des maladies CIM 10 / ICD 10.** Traduction française : Masson. Paris, 1993.

Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. **Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment.** BMJ. 1999 Jan 16 ; 318(7177) : 149-53.

Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, Rossi L, Cassano GB. **Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases.** J Affect Disord. 1997 May ; 43(3) : 169-80.

Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. **Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 105-14.

Perugi G, Akiskal HS, Toni C, Simonini E, Gemignani A. **The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 199-206.

Perugi G, Marenmani I, Toni C, Madaro D, Mata B, Akiskal HS. **The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes.** Psychiatry Res. 2001 Apr 15 ; 101(3) : 249-58.

Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. **Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states.** Pharmacopsychiatry. 1999 Jul ; 32(4) : 136-41.

Pini S, de Queiroz V, Dell'Osso L, Abelli M, Mastrocinque C, Sacttoni M, Catena M, Cassano GB. **Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective**

disorder and mania or mixed mania with mood –incongruent psychotic features. Eur Psychiatry. 2004 Feb ; 19(1) : 8-14.

Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, Cowdry R. **Dysphoric mania. Clinical and biological correlates.** Arch Gen Psychiatry. 1989 Apr ; 46(4) : 353-8.

Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. **Treatment of mixed mania.** J Affect Disord. 1988 Jul-Aug ; 15(1) : 9-15.

Rossi A, Daneluzzo E, Arduini L, Di Domenico M, Stratta P, Petruzzi C. **Cognitive symptoms of mania in pure and mixed episodes evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2000 ; 250(5) : 254-6.

Rossi A, Marinangeli MG, Butti G, Scinto A, Di Cicco L, Kalyvoka A, Petruzzi C. **Personality disorders in bipolar and depressive disorders.** J Affect Disord. 2001 Jun ; 65(1) : 3-8.

Sachs GS. **Decision tree for the treatment of bipolar disorder.** J Clin Psychiatry. 2003 ; 64 Suppl 8 : 35-40.

Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Moller HJ. **Syndromes and phenomenological subtypes underlying acute mania: a factor analytic study of 576 manic patients.** Am J Psychiatry. 2002 Jun ; 159(6) : 968-74.

Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Moller HJ. **Irritable psychomotor elation in depressed inpatients: a factor validation of mixed depression.** J Affect Disord. 2005 Feb ; 84(2-3) : 187-196.

Sato T, Bottlender R, Schroter A, Moller HJ. **Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum.** Acta Psychiatr Scand. 2003 Apr ; 107(4) : 268-74.

Sato T, Bottlender R, Sievers M, Moller HJ. **Evidence of depressive mixed states.** Am J Psychiatry. 2005 Jan ; 162(1) : 193-4 ; author reply 194.

Sato T, Bottlender R, Tanabe A, Moller HJ. **Cincinnati criteria for mixed mania and suicidality in patients with acute mania.** Compr Psychiatry. 2004 Jan-Feb ; 45(1) : 62-9.

Shoaib AM, Dilsaver SC. **Panic disorder in subjects with pure mania and depressive mania.** Anxiety. 1994-95 ; 1(6) : 302-4.

Schwartzmann A, Lafer B. **[Diagnosis and treatment of mixed states.]** Rev Bras Psiquiatr. 2004 Oct ; 26(4) : 7-11.

Scott J. **Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder.** Br J Psychiatry. 2001 Jun ; 178(Suppl 41) : S164-8.

Scott J, Garland A, Moorhead S. **A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders.** Psychol Med. 2001 Apr ; 31(3) : 459-67.

Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. **Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol.** Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Jan ; 15(1) : 75-84.

Snaith RP, Taylor CM. **Irritability: definition, assessment and associated factors.** Br J Psychiatry. 1985 Aug ; 147 : 127-36.

Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. **Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology.** Ann Clin Psychiatry. 1999 Dec ; 11(4) : 217-22.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E. **Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected groupe of functional disorders (3rd edition).** New York : New York State Psychiatric Institute, 1978.

Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. **Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder.** Am J Psychiatry. 1996 May ; 153(5) : 674-6.

Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. **Clozapine in the treatment of dysphoric mania.** Biol Psychiatry. 1992 Aug 1 ; 32(3) : 270-80.

Suppes T, Mintz J, McElroy SL, Altshuler LL, Kupka RW, Frye MA, Keck PE Jr, Nolen WA, Leverich GS, Grunze H, Rush AJ, Post RM. **Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon.** Arch Gen Psychiatry. 2005 Oct ; 62(10) : 1089-96.

Swann AC. **Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment.** J Clin Psychiatry. 1995 ; 56 Suppl 3 : 6-10.

Swann AC. **Depression, mania, and feeling bad: the role of dysphoria in mixed states.** Bipolar Disord. 2000 Dec ; 2(4) : 325-7.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. **Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania.** Neuropsychopharmacology. 2002 Apr ; 26(4) : 530-6.

Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM. **Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex.** Arch Gen Psychiatry. 1997 Jan ; 54(1) : 37-42.

Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD, Petty F, Davis JM. **Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 123-32.

Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Croughan J, Bowden CL, Koslow SH, Berman N, Stokes PE. **Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression.** J Affect Disord. 1993 Jun ; 28(2) : 81-9.

Swann AC, Stokes PE, Casper R, Secunda SK, Bowden CL, Berman N, Katz MM, Robins E. **Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania.** Acta Psychiatr Scand. 1992 Apr ; 85(4) : 270-4.

Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF. **CSF biochemical correlates of mixed affective states.** Acta Psychiatr Scand. 1988 Sep ; 78(3) : 289-97.

Taylor MA, Abrams R, Hayman MA. **The classification of affective disorders--a reassessment of the bipolar-unipolar dichotomy. A clinical, laboratory, and family study.** J Affect Disord. 1980 Jun ; 2(2) : 95-109.

Tillman R, Geller B. **Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles.** J Child Adolesc Psychopharmacol. 2003 Fall ; 13(3) : 267-71.

Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. **Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania.** Am J Psychiatry. 2002 Jun ; 159(6) : 1011-7.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. **Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone.** Br J Psychiatry. 2004 Apr ; 184 : 337-45.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. **Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy.** Arch Gen Psychiatry. 2002 Jan ; 59(1) : 62-9.

Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. **A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania.** Arch Gen Psychiatry. 2003 Dec ; 60(12) : 1218-26.

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. **Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group.** Am J Psychiatry. 1999 May ; 156(5) : 702-9.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. **Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis.** Arch Gen Psychiatry. 1990 Dec ; 47(12) : 1106-11.

- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. **Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders.** Br J Psychiatry. 2001 Jun ; 178(Suppl 41) : S184-90.
- Toni C, Perugi G, Mata B, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. **Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype?** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2001 ; 251(1) : 12-7.
- Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L. **Antipsychotiques et troubles bipolaires.** Encéphale ; 2004 ; XXX 417-24
- Vieta E. **Bipolar mixed states and their treatment.** Expert Rev Neurother. 2005 Jan ; 5(1) : 63-8.
- Vieta E. **The treatment of mixed states and the risk of switching to depression.** Eur Psychiatry. 2005 Mar ; 20(2) : 96-100.
- Vieta E, Gasto C, Colom F, Reinares M, Martinez-Aran A, Benabarre A, Akiskal HS. **Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study.** J Affect Disord. 2001 Dec ; 67(1-3) : 213-9.
- Wada K, Yamada N, Suzuki H, Lee Y, Kuroda S. **Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment.** J Clin Psychiatry. 2000 Apr ; 61(4) : 261-7.
- Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; SPD417 Study Group. **A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.** J Clin Psychiatry. 2004 Apr ; 65(4) : 478-84.
- Winokur G., Clayton PJ., Reich T. **Manic Depressive Illness.** St. Louis : CV Mosby, 1969.
- Woods SW. **Classic mania: treatment response to divalproex or lithium.** Arch Gen Psychiatry. 1998 Nov ; 55(11) : 1050.
- Woods SW, Money R, Baker CB. **Does the manic/mixed episode distinction in bipolar disorder run true over time?** Am J Psychiatry, August 2001 ; 158 : 8
- Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Mennin D. **Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children.** J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995 Jul ; 34(7) : 867-76.
- Zajecka J, Weisler R, Sommerville KW. **Divalproex sodium versus olanzapine for the treatment of mania in bipolar disorder.** In proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Nashville, Tenn, ACNP, 2000 : 257
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V. **Axis I comorbidity of borderline personality disorder.** Am J Psychiatry. 1998 Dec ; 155(12) : 1733-9.