

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

MISE AU POINT

Troubles bipolaires et troubles anxieux comorbides : impact pronostique et enjeux thérapeutiques

Bipolar disorders and comorbid anxiety: Prognostic impact and therapeutic challenges

F. Cazard, F. Ferreri*

Service de psychiatrie d'adultes et de psychologie médicale, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris-VI,
hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Reçu le 4 août 2011 ; accepté le 6 mars 2012

MOTS CLÉS

Troubles bipolaires ;
Troubles anxieux ;
Comorbidité ;
Risque suicidaire ;
Stratégies
thérapeutiques

Résumé Les troubles anxieux sont l'une des principales comorbidités rencontrées chez les patients souffrant de maladie bipolaire. De nombreuses études cliniques et épidémiologiques montrent une prévalence accrue des pathologies anxieuses (trouble anxieux généralisé, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif, trouble panique et état de stress post-traumatique) chez les sujets bipolaires au regard des fréquences en population générale. Dans l'étude américaine de la National Comorbidity Survey (NCS), la comorbidité vie entière avoisine les 90%. Deux études cliniques françaises récentes montrent l'existence d'au moins un trouble anxieux chez environ 25% des sujets bipolaires (24% et 27,2%). La comorbidité anxieuse doit donc être recherchée attentivement. Les troubles anxieux ne sont pas sans conséquence sur le cours évolutif du trouble de l'humeur, avec notamment une réduction significative du temps d'euthymie, une moindre sensibilité aux thérapeutiques médicamenteuses classiques ou une majoration conséquente du risque suicidaire. Au plan chimiothérapeutique, les essais menés sont encore peu nombreux. La prise en charge de la comorbidité anxieuse se heurte à deux écueils : le risque de virage maniaque sous antidépresseurs et celui de l'installation d'une pharmacodépendance aux anxiolytiques de type benzodiazépines. Néanmoins, les données disponibles à ce jour pointent l'intérêt des antipsychotiques atypiques et de la lamotrigine en traitements adjuvants. L'accent est également mis sur les approches non médicamenteuses, dont les thérapies cognitivo-comportementales et de psychoéducation pour les plus évaluées d'entre elles.

© L'Encéphale, Paris, 2012.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florian.ferreri@sat.aphp.fr (F. Ferreri).

KEYWORDS

Bipolar disorders;
Anxiety disorders;
Management;
Comorbidity;
Suicidal risk

Summary

Introduction. – Anxiety disorders are among the main psychiatric conditions co-occurring with bipolar disorders. Many clinical and epidemiological studies have found much higher prevalence rates of generalized anxiety disorder, social phobia, obsessive-compulsive disorder, panic disorder and post-traumatic stress disorder in bipolar patients than in the general population, regardless of age. In the National Comorbidity Survey for instance, the diagnosis of at least one anxiety disorder was made for nearly 90% of bipolar subjects. Several issues arise from this high comorbidity, such as the way anxiety disorders alter the course and prognosis of the mood disorder, and challenge typical therapeutic strategies. This article reviews data on clinical and therapeutical significance of such comorbidity.

Literature findings. – Many studies point out the poorer outcome for bipolar patients with co-occurring anxiety symptoms: apart from the alarming increase of suicidal ideas and suicide attempts, authors have found a shorter duration of euthymia, more comorbid addictions, mixed states and rapid cycling, and lower response to treatments. This is the reason why monitoring the suicidal risk in those bipolar patients with co-occurring anxiety disorders is of critical importance. From a physiopathological standpoint, the precise links between both pathologies remains unclear. The frequency of this comorbidity and its significance on long term prognosis stands in sharp contrast with the very few therapeutic studies conducted in this indication so far. Pharmacological approaches are strongly limited by the risk of mood switching under antidepressants and drug dependence on anxiolytics such as benzodiazepines. Nevertheless, there is emerging evidence of the interest of atypical antipsychotics such as olanzapine and mood stabilisers such as lamotrigine to control anxiety symptoms in bipolar patients. There is weaker evidence for other molecules. Taking into account other therapeutic approaches than the pharmacological approach appears accurate. Psychosocial interventions such as cognitive-behavioral therapies or psychoeducation appear essential to improve in a correct way the global functioning and quality of life of these patients.

© L'Encéphale, Paris, 2012.

Introduction

Le caractère fortement invalidant des troubles thymiques s'étend bien au-delà de la simple récurrence des épisodes de décompensations, quelle que soit leur polarité hypomaniaque maniaque, mixte ou dépressive.

L'existence de symptômes inter-critiques infrasyndromiques, les altérations cognitives à long terme, les remaniements systémiques familiaux et sociaux ou la difficulté à vivre avec une pathologie chronique sont autant de facteurs qui peuvent péjorer la qualité de vie des patients bipolaires [1–3].

La présence de troubles anxieux comorbides entre probablement en ligne de compte. Leur influence sur l'évolution du trouble bipolaire et la qualité de vie des patients serait en partie liée à la difficulté de leur prise en charge thérapeutique sur ce terrain [4].

Cet article se propose, sous forme d'une revue de la littérature, de préciser l'épidémiologie et d'aborder certaines implications cliniques de la comorbidité anxieuse chez les patients bipolaires, avant de discuter la pertinence de différentes stratégies thérapeutiques.

Aspects épidémiologiques

Kessler et al., dans la grande étude américaine de la National Comorbidity Survey (NCS), rapportent la présence d'un trouble anxieux chez près de 90% des sujets bipolaires [5,6].

Cette forte comorbidité a par la suite été constatée par de nombreux auteurs (Tableau 1).

Simon et al., retrouvent sur un échantillon de 500 sujets bipolaires issu du programme STEP-BD une comorbidité vie entière de 51,2% [7], soit bien au-delà des prévalences observables en population générale (28,8%) [8].

Au sein d'une autre cohorte de patients bipolaires, Boylan et al., montrent l'association à au moins deux troubles anxieux dans près d'un tiers des cas [9], alors que l'on suspecte l'existence d'un effet cumulatif sur l'évolution et le pronostic du trouble de l'humeur [7].

Ce constat d'une forte association entre les deux catégories de troubles reste vrai lorsqu'on considère les sujets présentant des symptômes du spectre bipolaire à un niveau infrasyndromique [10–12]. Cette comorbidité anxieuse s'avère par ailleurs significativement moindre dès lors que l'on s'intéresse aux sujets unipolaires [13,14]. Les données sont plus contradictoires lorsqu'il s'agit de distinguer troubles bipolaires de type I et de type II, avec une prévalence de troubles anxieux associés tantôt superposable [15], tantôt supérieure pour le type I [7]. En Europe, les chiffres restent élevés avec un taux de comorbidité sur la vie entière allant de 16 à 70% [16–19]. L'hétérogénéité importante de ces résultats serait expliquée en partie par l'hétérogénéité des méthodes diagnostiques et des populations étudiées (notamment quant à la sévérité du trouble bipolaire et à la présence d'autres comorbidités psychiatriques), mais aussi par l'existence d'un biais de Berkson [20] et d'un chevauchement entre les symptomatologies anxieuses et thymiques au sein des manuels diagnostiques,

Tableau 1 Taux de comorbidité vie entière trouble bipolaire-troubles anxieux : principales études cliniques et épidémiologiques.

Étude, année	Type d'étude et diagnostic	Comorbidité vie entière					
		TP	TAG	TOC	ESPT	PS	
Angst, 1998 [10]	Suisse-population générale	31,7	—	5,1	—	10,3	
Azorin et al., 2009 [16]	France-hospitalisée	5,1	19,9	1,5	2	2,5	
Blow, 2005, [23]	E.U-population générale	5,9	23,1	4,7	44,5	0,5	
Boylan et al., 2004 ^a [9]	E.U-ambulatoire	27	31	9	15	17	
Chen et Disalver, 1995 [13]	E.U-population générale	20,8	—	21,0	—	—	
Henry et al., 2003 [17]	France-hospitalisée	16	—	3	—	11 ^b	
Kessler et al., 1997 [6]	E.U-population générale	32,9	42,4	—	38,8	47,1	
McElroy et al., 2001 [15]	E.U-ambulatoire	20	3	22	17	16	
Merikangas et al., 2007 [12]	E.U-population générale	20,1	29,6	13,6	24,2	37,8	
Simon et al., 2004 [7]	E.U-ambulatoire	17,3	18,4	9,9	17,2	22,0	
Szádóczy et al., 1998 [18]	Hongrie-population générale	10,6	14,4	3,2	—	7,8	
Van Roy et al., 2010 [19]	Belgique-ambulatoire	11,6	—	1,4	10,1	8,7	

TB : trouble bipolaire ; EU : États-Unis ; TP : trouble panique ; TAG : trouble anxieux généralisé ; TOC : trouble obsessionnel-compulsif ; ESPT : état de stress post-traumatique ; PS : phobie sociale.

^a Taux de comorbidité actuelle.

^b Groupe « phobie » incluant agoraphobie sans trouble panique, phobie sociale et autres phobies spécifiques.

qui élèvent les taux de comorbidité dans les études cliniques par rapport aux études épidémiologiques.

Plusieurs études cliniques retrouvent la même tendance chez les enfants et adolescents souffrant de trouble bipolaire, avec par exemple une prévalence de troubles anxieux double par rapport à celle observée en cas de trouble des conduites ($p < 0,01$, $OR > 2$, quel que soit le trouble anxieux) [21]. L'association de plusieurs troubles anxieux est en outre non négligeable chez ces jeunes patients [22]. Plus rares sont les données concernant la population âgée bipolaire pourtant croissante ; si la comorbidité addictive tend à diminuer avec l'âge, la fréquence d'association trouble bipolaire-anxiété s'avère également importante, mesurée à 23% dans une étude de Blow [23]. En marge de la comorbidité vraie, certaines études [24,25] ont porté sur la co-occurrence entre symptômes anxieux et trouble bipolaire, renouant avec les descriptions historiques qui faisaient de l'anxiété un des symptômes centraux de la bipolarité [26]. L'omniprésence de la plainte anxieuse quelle que soit la phase de la maladie, a pu faire évoquer l'existence de formes endophénotypiques spécifiques au sein des troubles bipolaires et ouvre le champ à une réflexion plus poussée sur la nature exacte du lien unissant ces deux catégories nosographiques [27].

Importance des différents troubles anxieux

Phobie sociale

En termes de chronologie d'apparition, le trouble phobique précède l'installation du trouble de l'humeur dans plus de 90% des cas [28,29]. Cette association majorerait de façon compréhensible la comorbidité addictive.

Trouble anxieux généralisé

Il existerait chez les enfants de sujets bipolaires une susceptibilité accrue à développer un trouble anxieux généralisé (TAG) ou une phobie sociale [30]. Chez les sujets souffrant d'un TAG et traités pour celui-ci, l'association avec un trouble bipolaire de type II s'est avérée significativement plus élevée qu'avec un trouble unipolaire ou que chez les sujets non traités et moins sévèrement atteints [31]. Ces résultats soulignent la parenté classiquement reconnue entre TAG et troubles de l'humeur, tant en termes de symptomatologie que de sensibilité aux antidépresseurs ou de probable vulnérabilité génétique commune [32].

État de stress post-traumatique

L'intrication est forte entre trouble bipolaire, exposition à des événements traumatiques et état de stress post-traumatique (ESPT) proprement dit. Il a été observé que les patients bipolaires rapportaient deux fois plus d'antécédents d'agressions physiques ou sexuelles et trois fois plus d'ESPT constitués que les non-bipolaires [33].

En outre, les sujets bipolaires expérimentent plus d'événements traumatiques du fait de leur pathologie et des conduites à risque observées en phases maniaque et

Tableau 2 Prise en charge d'un trouble anxieux comorbide d'un trouble bipolaire.

Principes généraux

- Optimiser la thymorégulation, vérifier l'observance
- Limiter les excitants : tabac, alcool, caféine
- Rechercher une comorbidité addictive, somatique ou une complication des traitements (hyperthyroïdie)
- Évaluer les facteurs de stress psychosociaux et envisager une prise en charge médico-sociale
- Éduquer le patient et sa famille (régularité des rythmes de vie, repérage des symptômes prodromaux)

En cas de persistance des symptômes anxieux

- Patients déjà stabilisés sous lithium : intérêt de la lamotrigine ou de l'olanzapine en traitement adjuvant (niveau de preuve II)
- Patients en rechute dépressive : intérêt de l'olanzapine seule ou en association à la fluoxétine (niveau de preuve II)
- Intérêt du valproate seul ou en association au lithium et/ou à la carbamazépine dans le trouble bipolaire à cycles rapides avec TP ou TAG comorbide (niveau de preuve II)
- Benzodiazépines en traitement d'appoint de courte durée et en privilégiant les molécules de demi-vie longue en raison du risque de pharmacodépendance
- ISRS et IRSNa à utiliser en association avec un thymorégulateur et sous surveillance étroite en raison du risque de virage de l'humeur
- Psychothérapie de soutien et thérapies cognitivo-comportementales

hypomaniaque [34,35], lors desquelles il existerait, qui plus est une probabilité accrue, de développer un ESPT [36,37].

De plus, l'existence d'un antécédent traumatique, avec ou sans le développement d'un ESPT grèverait lourdement le pronostic du trouble bipolaire, en accélérant le cours de la maladie, en élevant le risque suicidaire et en majorant la comorbidité anxieuse au sens large [38]. Un tel antécédent serait en outre associé à une réactivité et une instabilité émotionnelles majorées entre les épisodes thymiques [39].

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

La comorbidité entre le trouble bipolaire et le trouble obsessionnel-compulsif [40] influencerait le cours et la présentation du trouble anxieux. En cas de coexistence d'un trouble bipolaire et d'un TOC, le risque de comorbidité addictive et d'association d'un trouble panique est significativement plus élevé. L'expression des symptômes est par ailleurs volontiers épisodique, au rythme de la récurrence des épisodes thymiques [41]. Au vu de ces derniers résultats, certains auteurs ont avancé qu'un TOC venant compliquer une maladie bipolaire déjà installée était plus proche au plan physiopathologique du trouble de l'humeur dont il représenterait alors un sous-type particulier [42].

L'effet de cette comorbidité sur l'évolution du trouble bipolaire est moins clair, avec notamment un âge de début inchangé [7], voire augmenté [29]. Chez l'enfant et l'adolescent, pour lesquels les taux de comorbidité sont déjà élevés, il semblerait que l'association à un TOC soit sans effet sur les scores symptomatiques du trouble bipolaire [43].

Trouble panique

Cette comorbidité serait plus élevée dans le cas des troubles bipolaires à cycles rapides [44]. Elle serait également plus forte en cas d'épisodes dépressifs ou mixtes récurrents qu'en cas d'accès maniaques francs [45]. Des études menées chez les apparentés de sujets bipolaires souffrant de trouble

panique ont permis de suspecter l'existence d'une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles, liée au chromosome 18 [46]. Une étude plus récente propose un modèle physiopathologique commun, impliquant un défaut de plasticité neuronale amygdalienne à l'origine d'une dysrégulation émotionnelle [47].

Impact pronostique

L'existence d'un risque suicidaire accru en cas de comorbidité anxieuse chez les sujets bipolaires a été rapportée par de nombreux auteurs.

Une étude menée par Simon et al. sur la cohorte STEP-BD retrouve par exemple plus de deux fois plus d'antécédents de passage à l'acte suicidaire chez les sujets bipolaires ayant une histoire de trouble anxieux et deux fois plus d'idées suicidaires actives chez ceux ayant un trouble anxieux évolutif [48].

La sévérité clinique du trouble bipolaire en cas de comorbidité anxieuse expliquerait en grande partie ces observations.

En effet, la précocité d'installation de la maladie bipolaire en cas de trouble anxieux comorbide [9,15,17], l'augmentation du nombre d'épisodes thymiques et la réduction du temps d'euthymie [7,9], la fréquence des épisodes mixtes ou des cycles rapides [15], ou encore la majoration de la comorbidité addictive [7] et somatique [16] altèrent grandement le fonctionnement et la qualité de vie de ces patients [49]. De plus, considérés de façon indépendante, les troubles bipolaires [50] et les troubles anxieux [51] s'accompagnent d'un dysfonctionnement cognitif. Bien que peu d'études se soient intéressées à l'évaluation de patients bipolaires avec une comorbidité anxieuse, l'existence d'un effet cumulatif est plus que probable.

En outre, au plan thérapeutique, la notion classique d'une résistance au lithium en cas de comorbidité anxieuse [25] a été reprise dans une étude récente révélant l'existence d'une réponse thérapeutique retardée et le plus souvent

obtenue au prix d'une polythérapie, alors que le contrôle des effets indésirables médicamenteux chez ces patients anxieux s'avère critique [24].

Le rôle joué par les symptômes anxieux sub-syndromiques semble lui aussi préjudiciable. Leur forte prévalence résiduelle entre les épisodes thymiques serait notamment à l'origine d'une souffrance inter-critique directement corrélée au pronostic fonctionnel de la maladie bipolaire [52]. Cependant, l'existence d'un effet spécifique de l'anxiété sur le cours du trouble bipolaire reste débattue et l'on ne peut exclure que l'aggravation pronostique observée ne soit simplement liée à l'addition des effets délétères de deux pathologies chroniques invalidantes coexistantes.

Néanmoins, certains auteurs apparentent l'existence d'un trouble anxieux comorbide à une majoration de la « charge allostatique », définie comme le coût physiologique de l'adaptation du sujet à divers facteurs de stress externes, possiblement impliquée dans la comorbidité somatique et les troubles cognitifs observés chez ces sujets [52,53].

Ces données incitent à garder à l'esprit la nécessité d'une évaluation et d'une surveillance adaptées du risque suicidaire chez ces patients particulièrement vulnérables. Le développement d'interventions ciblées sur les symptômes anxieux représente un objectif de première importance dans la prévention des comportements suicidaires, d'autant plus si l'on considère la dimension d'impulsivité majeure des sujets bipolaires anxieux [54].

Aspects physiopathologiques

La notion d'une comorbidité élevée entre deux pathologies psychiatriques soulève classiquement trois types d'hypothèses quant à leur lien physiopathologique : l'existence d'un artefact statistique associant fictivement deux pathologies de forte prévalence en population générale et pourtant indépendantes à tout point de vue, la possibilité d'une parenté physiopathologique reposant entre autres sur des facteurs de vulnérabilité génétique, biologique ou psychologique communs, ou enfin l'hypothèse d'une identité physiopathologique, conçue à travers l'existence d'un « spectre » unique dont chaque trouble décline une des formes cliniques possibles [27].

Dans le cas de la comorbidité entre trouble anxieux et trouble bipolaire, l'hypothèse principale est celle d'une parenté physiopathologique et se trouve étayée par plusieurs études génétiques et familiales. Ainsi, les données convergent en faveur de l'existence d'une vulnérabilité génétique commune au trouble panique et au trouble bipolaire au sein de certaines familles [46,55]. D'autres auteurs, ayant observé une co-ségrégation familiale du trouble bipolaire et des troubles anxieux, avancent l'idée que la comorbidité anxieuse permettrait de définir un sous-type génétique particulier de maladie bipolaire [56].

De plus, les modifications de la neurotransmission observées dans chaque trouble se recouvrent en grande partie, avec notamment une hyperactivité noradrénergique et dopaminergique et une dysrégulation sérotoninergique et gabaergique [27]. Enfin, alors qu'une étude de Simon et al., échouait à établir une association spécifique entre certains traits anxieux et le trouble bipolaire versus unipolaire [57], un travail récent parvient à isoler deux sous-types de trouble

bipolaire définis en fonction de profils tempéramentaux distincts. Dans cette étude, le type « cyclothymique-sensitif » se trouve ainsi plus fortement associé à une comorbidité anxieuse (trouble panique ou phobie sociale) chez les cas index comme chez leurs apparentés au premier degré [58].

À ce jour, les mécanismes psychobiologiques sous-tendant la forte association observée entre trouble bipolaire et troubles anxieux reste cependant incomplètement élucidés, probablement entre autres du fait de l'hétérogénéité importante existant au sein de la catégorie des troubles anxieux.

Enjeux thérapeutiques

La notion d'une aggravation pronostique significative incite à traiter efficacement les symptômes anxieux des patients bipolaires (Tableau 2). Cependant, un trouble anxieux comorbide bruyant peut faire méconnaître le trouble thymique qui lui est associé. Ce piège diagnostique n'est pas dénué de conséquences néfastes lorsqu'il entraîne la prescription des traitements classiquement recommandés dans les troubles anxieux que sont les antidépresseurs et les benzodiazépines, chez des sujets bipolaires susceptibles de virage de l'humeur et de comportements addictifs. Ces considérations invitent à la prudence et justifient pour certains auteurs d'évoquer un trouble bipolaire devant tout trouble anxieux, en particulier lorsque ce dernier connaît une évolution cyclique ou encore devant l'apparition de symptômes d'exaltation sous antidépresseur [59].

Essais cliniques randomisés

La présence d'une comorbidité ayant longtemps été retenue comme critère d'exclusion des grands essais thérapeutiques et les données concernant la prise en charge des troubles anxieux chez les sujets souffrant de maladie bipolaire s'avèrent peu nombreuses.

La littérature ne comporte ainsi que deux essais randomisés en population bipolaire, ayant pour objectif principal le traitement de symptômes anxieux ou de troubles anxieux comorbides.

L'un d'eux, réalisé chez 47 sujets traités par lithium et euthymiques depuis deux mois au moins (scores aux échelles de dépression Hamilton Rating Scale for Depression < 8 et de manie Young Mania Rating Scale < 13) est en faveur de l'efficacité de l'adjonction d'un second traitement thymorégulateur, olanzapine ou lamotrigine (posologies moyennes respectives : 7,5 mg/j et 100 mg/j), avec une réduction significative des scores à l'échelle d'anxiété de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale) comparable pour les deux molécules après 12 semaines [60]. L'absence de bras placebo constitue néanmoins une limite conséquente, considérant la sensibilité des sujets bipolaires à l'effet placebo, probablement d'autant plus qu'il existe une dimension anxieuse marquée.

Le second essai, quant à lui contrôlé versus placebo, évalue l'effet de la rispéridone en monothérapie dans la prise en charge de 111 patients souffrant de trouble panique ou de trouble anxieux généralisé comorbides d'un trouble bipolaire [61]. Cette étude conclut à l'absence de supériorité de l'antipsychotique (0,4 à 5 mg/j) sur le placebo après

huit semaines de traitement. Ce résultat a pu être interprété comme reflétant l'importance de l'effet placebo lié au dispositif de l'étude et notamment au suivi hebdomadaire qu'elle implique, à l'origine d'une amélioration de 50% à l'échelle d'amélioration des symptômes anxieux (Clinical Global Improvement-21-Anxiety Scale) pour la moitié des patients, quel que soit le groupe. La présence au sein du groupe « rispéridone » d'un nombre plus élevé de trouble panique et d'état mixte, de pronostic sombre, a également été incriminée.

Données indirectes

Quelques études récentes menées chez des sujets bipolaires évaluent au sein de leurs objectifs secondaires l'effet des traitements sur la dimension anxieuse [45,62,63]. Les données issues de ces essais sont en faveur d'une réduction des scores à l'échelle d'anxiété de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale) par la quétiapine en monothérapie et l'olanzapine seule ou en association à la fluoxétine, tandis que le divalproate est associé à une rémission des troubles panique ou anxieux généralisé. Ces résultats sont à nuancer au regard des biais d'évaluation induits par l'inclusion de sujets en décompensation thymique aiguë.

En complément, plusieurs auteurs ont recensé les données disponibles concernant l'efficacité dans les troubles anxieux des principaux traitements prescrits à visée thymorégulatrice [52,64].

Antipsychotiques atypiques

Une récente méta-analyse d'essais contrôlés randomisés rapporte un effet bénéfique des antipsychotiques atypiques en traitement adjuvant du TOC (OR = 3,31, IC [1,40–7,84]) [65]. Une autre méta-analyse conclut à l'efficacité des antipsychotiques atypiques en monothérapie, comme en association, dans le traitement de l'ESPT [66]. Les données s'avèrent particulièrement robustes concernant l'olanzapine et la rispéridone.

L'olanzapine serait en outre un traitement adjuvant efficace du TAG résistant à la fluoxétine [67]. À un niveau de preuve moindre, ces deux molécules auraient également un effet bénéfique dans la phobie sociale et le trouble panique [68–70].

Lithium

Deux essais ont rapporté l'absence de supériorité du lithium sur le placebo en tant que traitement adjuvant du TOC réfractaire [71,72]. À ce jour, les niveaux de preuve en faveur de l'efficacité du lithium dans les troubles anxieux sont particulièrement faibles, avec seulement quelques essais ouverts et rapports de cas dans l'ESPT et un essai ouvert retrouvant un bénéfice dans le TOC chez les sujets présentant une instabilité thymique [73].

Ces résultats corroborent la notion d'un certain degré de résistance au lithium chez les patients bipolaires avec une composante anxieuse marquée [25].

Lamotrigine

Dans une étude préliminaire contrôlée versus placebo, Hertzberg et al. mettent en évidence l'efficacité de la lamotrigine dans la prise en charge de l'ESPT [74]. On ne retrouve pas d'étude ayant répliqué ce résultat. En revanche une série de cas conclut négativement quant à l'efficacité de la lamotrigine en traitement adjuvant du TOC [75].

Valproate/divalproate

Un essai croisé contrôlé de petite taille chez 12 patients a pu mettre en évidence l'effet thérapeutique du valproate dans le trouble panique, confirmant les données antérieures d'un niveau de preuve moindre [76]. Un autre essai contrôlé randomisé conclut en faveur du valproate dans le traitement du TAG [77]. Deux études récentes menées versus placebo ne montrent pas de supériorité du divalproate dans l'ESPT [78,79], contrairement à ce que laissaient préfigurer la plupart des essais ouverts. Plusieurs essais ouverts et rapports de cas suggèrent une efficacité sur le TOC, quoiqu'il s'agisse probablement d'un effet anxiolytique aspécifique. D'autres essais ouverts dans la phobie sociale fournissent des résultats contradictoires.

Carbamazépine

La carbamazépine n'a à ce jour pas fait la preuve de sa supériorité sur le placebo dans le traitement du trouble panique [80]. Plusieurs essais ouverts suggèrent en revanche une efficacité de la carbamazépine sur certains symptômes de l'ESPT.

Prégabaline

Marks et al. ont récemment passé en revue les données concernant les indications psychiatriques de la prégabaline, au sein desquelles les troubles anxieux figurent en bonne place [81]. Cinq essais contrôlés ont établi son efficacité dans le TAG, l'un d'entre eux rapportant en outre une supériorité sur la venlafaxine. Il existerait par ailleurs un effet préventif de la rechute à long terme [82]. Un autre essai contrôlé est en faveur de l'efficacité de la prégabaline sur la phobie sociale. Plus récemment encore, un essai ouvert conclut à l'effet bénéfique dans l'ESPT de la prégabaline en adjonction à un traitement antidépresseur. Il semble par ailleurs que l'obtention d'un effet anxiolytique soit relativement précoce après une première administration [83].

Interventions psychosociales

La place des approches psychothérapeutiques est certainement à revaloriser dans ce contexte. L'intérêt des thérapies cognitivo-comportementales dans la prise en charge des troubles anxieux est reconnu [84–87], de même que l'efficacité de la psychoéducation du patient et de sa famille dans le trouble bipolaire [88,89]. L'évaluation de ces approches dans l'indication de la comorbidité anxieuse chez le bipolaire serait donc judicieuse.

Conclusion

La comorbidité anxieuse complique considérablement l'évolution du trouble bipolaire et constitue un enjeu thérapeutique majeur. Sa prévalence particulièrement élevée fait qu'elle ne peut être négligée ou méconnue en pratique courante.

En dépit du faible nombre d'études disponibles à ce jour, les données convergent en faveur d'un intérêt des anti-psychotiques atypiques et de la lamotrigine en tant que traitements adjuvants dans cette indication particulière.

Néanmoins, il semble nécessaire dans ce contexte d'offrir une large place aux mesures non médicamenteuses, afin de soulager au mieux la plainte anxieuse de ces patients.

L'obtention d'une stabilité thymique durable ayant probablement un effet anxiolytique en soi, celle-ci demeure le principal objectif de la prise en charge des patients bipolaires anxieux.

C'est donc finalement la prévention des rechutes dépressives et maniaques que le thérapeute doit viser, via l'association si nécessaire de plusieurs molécules thymorégulatrices synergiques complétée d'un abord psychosocial adapté.

Références

- [1] Conus P, Cotton S, Abdel-Baki A, et al. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord* 2006;8:221–31.
- [2] DelBello M, Hanseman D, Adler C, et al. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;16:582–90.
- [3] Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007;9:103–13.
- [4] El-Mallakh R, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q* 2008;79:139–50.
- [5] Kessler R, McGonagle K, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8–19.
- [6] Kessler R, Rubinow D, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997;27:1079–89.
- [7] Simon N, Otto M, Wisniewski S, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161:2222–9.
- [8] Kessler R, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593–602.
- [9] Boylan K, Bieling P, Marriott M, et al. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1106–13.
- [10] Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50:143–51.
- [11] Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133–46.
- [12] Merikangas K, Akiskal H, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.
- [13] Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995;59:57–64.
- [14] Pini S, Cassano GB, Simonini E, et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord* 1997;42:145–53.
- [15] McElroy S, Altshuler L, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:420–6.
- [16] Azorin J, Kaladjian A, Adida M, et al. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology* 2009;42:380–6.
- [17] Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, et al. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry* 2003;64:331–5.
- [18] Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998;50:153–62.
- [19] Van Roy R, Van Den Eede F, Peeters K, et al. Comorbid anxiety disorders and alcohol-related disorders in a population of bipolar I disorder: investigation in a Flemish population. *Tijdschr Psychiatry* 2010;52:69–78.
- [20] Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics* 1946;2:47–53.
- [21] Harpold T, Wozniak J, Kwon A, et al. Examining the association between pediatric bipolar disorder and anxiety disorders in psychiatrically referred children and adolescents. *J Affect Disord* 2005;88:19–26.
- [22] Masi G, Toni C, Perugi G, et al. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46:797–802.
- [23] Blow F. Epidemiology and health services utilization of late-life bipolar disorder, presented at 18th annual meeting of the american association for geriatric psychiatry San Diego, 2005.
- [24] Feske U, Frank E, Mallinger A, et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:956–62.
- [25] Young L, Cooke R, Robb J, et al. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993;29:49–52.
- [26] Kraepelin E. Mania-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone; 1921.
- [27] Freeman M, Freeman S, McElroy S. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord* 2002;68:1–23.
- [28] Perugi G, Akiskal H, Toni C, et al. 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;67:199–206.
- [29] Pini S, Maser J, Dell'Osso L, et al. Social anxiety disorder comorbidity in patients with bipolar disorder: a clinical replication. *J Anxiety Disord* 2006;20:1148–57.
- [30] Henin A, Biederman J, Mick E, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;58:554–61.
- [31] Angst J, Gamma A, Baldwin D, et al. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:37–45.
- [32] Simon N. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2009;70(Suppl. 2):10–4.

- [33] Neria Y, Olfson M, Gameroff M, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:503–10.
- [34] Brown G, McBride L, Bauer M, et al. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord* 2005;89:57–67.
- [35] Goldberg J, Garno J. Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res* 2005;39:595–601.
- [36] Kennedy B, Dhaliwal N, Pedley L, et al. Post-Traumatic Stress Disorder in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *J Ky Med Assoc* 2002;100:395–9.
- [37] Pollack M, Simon N, Fagiolini A, et al. Persistent posttraumatic stress disorder following September 11 in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:394–9.
- [38] Leverich G, McElroy S, Suppes T, et al. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002;51:288–97.
- [39] Etain B, Henry C, Bellivier F, et al. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:867–76.
- [40] Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:235–42.
- [41] Perugi G, Toni C, Frare F, et al. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1129–34.
- [42] Zutshi A, Kamath P, Reddy Y. Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration. *Compr Psychiatry* 2007;48:245–51.
- [43] Masi G, Perugi G, Toni C, et al. Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: focus on children and adolescents. *J Affect Disord* 2004;78:175–83.
- [44] Dilsaver S, Chen Y, Swann A, et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res* 1997;73:47–56.
- [45] Calabrese J, Delucchi G. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431–4.
- [46] MacKinnon D, Xu J, McMahon F, et al. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J Psychiatry* 1998;155:829–31.
- [47] MacKinnon D, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection. *Bipolar Disord* 2006;8:648–64.
- [48] Simon N, Zalta A, Otto M, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatry Res* 2007;41:255–64.
- [49] Otto M, Simon N, Wisniewski S, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006;189:20–5.
- [50] Peretti CS, Ferreri F. *Trouble bipolaire et cognition*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
- [51] Ferreri F, Lapp LK, Peretti C. S Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2010;24:49–54.
- [52] Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Vieta E. Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs* 2009;23:953–64.
- [53] Kapczinski F, Vieta E, Andreazza A, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:675–92.
- [54] Taylor C, Hirshfeld-Becker D, Ostacher M, et al. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *J Anxiety Disord* 2008;22:868–76.
- [55] MacKinnon D, Zandi P, Cooper J, et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:30–5.
- [56] Wozniak J, Biederman J, Monuteaux M, et al. Parsing the comorbidity between bipolar disorder and anxiety disorders: a familial risk analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002;12:101–11.
- [57] Simon N, Smoller J, Fava M, et al. Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2003;37:187–92.
- [58] Perugi G, Toni C, Marenmani I, et al. The influence of affective temperaments and psychopathological traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on Bipolar I Italian National sample. *J Affect Disord* 2012;136:1–2.
- [59] Gorwood P. Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *Encéphale* 2004;30:182–93.
- [60] Maina G, Albert U, Rosso G, et al. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:609–16.
- [61] Sheehan D, McElroy S, Harnett-Sheehan K, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord* 2009;115:376–85.
- [62] Thase M, Macfadden W, Weisler R, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600–9.
- [63] Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079–88.
- [64] Keck PJ, Strawn J, McElroy S. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl. 1):8–15.
- [65] Skapinakis P, Papatheodorou T, Mavreas V. Antipsychotic augmentation of serotonergic antidepressants in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;1:79–93.
- [66] Pae C, Lim H, Peindl K, et al. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:1–8.
- [67] Pollack M, Simon N, Zalta A, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2006;59:211–5.
- [68] Barnett S, Kramer M, Casat C, et al. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2002;16:365–8.
- [69] Hollifield M, Thompson P, Ruiz J, et al. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 2005;21:33–40.
- [70] Simon N, Hoge E, Fischmann D, et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67:381–5.
- [71] McDougle C, Price L, Goodman W, et al. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:175–84.
- [72] Pigott T, Pato M, L'Heureux F, et al. A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:242–8.
- [73] Stern T, Jenike M. Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics* 1983;2:671–3.
- [74] Hertzberg M, Butterfield M, Feldman M, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226–9.

- [75] Kumar T, Khanna S. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:527–8.
- [76] Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Probable interaction of sodium divalproex with benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15:269–73.
- [77] Aliyev N, Aliyev Z. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry* 2008;23:109–14.
- [78] Davis L, Davidson J, Ward L, et al. Divalproex in the treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in a veteran population. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:84–8.
- [79] Hamner M, Faldowski R, Robert S, et al. A preliminary controlled trial of divalproex in posttraumatic stress disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:89–94.
- [80] Uhde T, Stein M, Post R. Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1104–9.
- [81] Marks D, Patkar A, Masand P, et al. Does pregabalin have neuro-psychotropic effects?: a short perspective. *Psychiatry Investig* 2009;6:55–8.
- [82] Feltner D, Wittchen H, Kavoussi R, et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:18–28.
- [83] Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol* 2009;23:867–73.
- [84] Anderson R, Rees C. Group versus individual cognitive-behavioural treatment for obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *Behav Res Ther* 2007;45:123–37.
- [85] Blanchard E, Hickling E, Devineni T, et al. A controlled evaluation of cognitive behavioural therapy for posttraumatic stress in motor vehicle accident survivors. *Behav Res Ther* 2003;41:79–96.
- [86] Dusseldorp E, Spinhoven P, Bakker A, et al. Which panic disorder patients benefit from which treatment: cognitive therapy or antidepressants. *Psychother Psychosom* 2007;76:154–61.
- [87] Linden M, Zubraegel D, Baer T, et al. Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom* 2005;74:36–42.
- [88] Colom F, Vieta E. A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disord* 2004;6:480–6.
- [89] Miklowitz D, George E, Richards J, et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:904–12.