

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de médecine clinique
Département de psychiatrie

Thèse préparée sous la direction du Docteur Gilles Bertschy, CC

**Une étude des signes et symptômes des états
mixtes, données préliminaires sur 50 patients**

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine

De l'Université de Genève

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Par

Nicola Gérard GERVASONI

De

Chêne-Bougeries, Genève

Thèse n° 10318

Année 2003

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Monsieur Nicola Gérard GERVASONI
originaire de Chêne-Bougeries (GE)

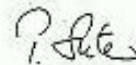
Intitulée :

**UNE ETUDE DE SIGNES ET SYMPTOMES DES ETATS MIXTES,
DONNEES PRELIMINAIRES SUR 50 PATIENTS**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur François FERRERO, professeur ordinaire au Département de psychiatrie, et de Monsieur Gilles BERTSCHY, chargé de cours au Département de psychiatrie, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 mars 2003

Thèse n° 10318



Peter SUTER
Doyen

A
Marie Martin-Aubert

Remerciements

Je tiens à remercier, en tout premier lieu, le Docteur Gilles Bertschy pour sa disponibilité, son enseignement et sa rigueur scientifique qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Ma gratitude va également à Emna Ragama-Pardos pour son assistance statistique et informatique.

Last but not least, un clin d'œil attendri à Alexia pour la relecture du manuscrit et le maniement parfois obscur pour moi des ordinateurs.

Une étude des signes et des symptômes des états mixtes, données préliminaires sur 50 patients

1. Introduction

2. Les états mixtes. Revue de la littérature

3. Objectif de l'étude et de la thèse

4. Méthodologie

5. Descriptif des résultats

5.1. Résultats par item.

5.2. Description des groupes.

5.2.1. Patients dépressifs.

5.2.2. Patients maniaques.

5.2.3. Patients mixtes II D.

5.2.4. Patients mixtes II M.

5.2.5. Patients mixtes non classifiés.

5.3. Description des différences intergroupes diagnostiques.

6. Discussion

6.1. Considérations générales.

6.2. Problèmes liés aux instruments.

6.3. Les sous-groupes diagnostiques.

7. Conclusion

8. Bibliographie

1. Introduction

Cette thèse se propose d'analyser les résultats préliminaires des 50 patients inclus dans une étude portant sur une nouvelle classification des états mixtes. L'étude définitive permettra, avec 170 patients environ, une analyse factorielle des signes et symptômes des états mixtes dont les résultats offriront la possibilité de tester la validité des découpages nosographiques envisagés. Le DSM IV et la CIM 10 proposent depuis le milieu des années 90 une classification très restrictive de ce tableau clinique des troubles bipolaires. Ils retiennent comme état mixte uniquement la coexistence d'un plein syndrome maniaque et d'un plein syndrome dépressif. La nouvelle classification catégorielle proposée à Genève par l'équipe menée par Gilles Bertschy et Alexandre Dayer (1) se propose d'élargir la définition d'état mixte en créant trois catégories d'états mixtes qui englobent les situations cliniques où coexistent un plein syndrome dépressif avec quelques symptômes maniaques ou un plein syndrome maniaque avec quelques symptômes dépressifs avec l'hypothèse complémentaire qu'une dimension dysphorique y est quasiment constamment associée.

Après une revue de la littérature sur la problématique des états mixtes et la description de la méthodologie utilisée dans cette étude, je m'attacherai à la description des résultats obtenus. Vu le petit nombre de patients recrutés, il n'a pas été possible d'utiliser une méthode statistique permettant une analyse factorielle des résultats. La discussion qui suivra permettra de tirer les premières conclusions, provisoires, sur les 50 premiers patients.

2. Les états mixtes - revue de la littérature

Bien que les premières descriptions datent d'Hippocrate et d'Aretée de Cappadoce (I siècle av. J.-C.), il semble que ce soit J. Falret qui, en 1860, ait utilisé le premier le terme d' " état mixte " pour décrire la coexistence de symptômes maniaques et dépressifs. (2)

Cependant c'est à E. Kraepelin et à son élève W. Weygandt (3) que l'on attribue le mérite d'avoir fédéré l'ensemble des descriptions psychopathologiques alors présentes dans les nosographies de ce qu'il appellera la folie maniaco-dépressive (" das manisch-depressives Irrsein "). Dès la parution de la cinquième édition de son traité de psychiatrie, il mentionne l'existence des états mixtes (4). Progressivement la vision de la folie maniaco-dépressive va se développer et mener, lors de la dernière édition parue en 1920, à un concept abouti de la maladie et des états mixtes.

Il décrit la présence de ce qu'il appelle un trouble fondamental (" die Grundstörung ") pouvant aller dans le sens d'une excitation (" die Erregung ") ou d'une inhibition (" die Hemmung ") touchant trois domaines de la vie psychique, à savoir l'humeur (" die Stimmung "), la volonté (" das Willen ") et la pensée (" das Denken "). Le décalage dans l'inversion du trouble fondamental dans les trois domaines psychiques peut conduire à des états mixtes. Il en décrira six :

1. La manie dépressive ou anxieuse.
2. La manie pauvre en pensée.
3. La dépression excitée.
4. La stupeur maniaque.
5. La dépression avec fuite des idées.
6. La manie inhibée.

A ce concept, Kraepelin ajoutera l'existence d'états fondamentaux (" die Grundzustände ") chez les patients souffrants de folie maniaco-dépressive. On en compte quatre :

1. La constitution dépressive.
2. La constitution maniaque.
3. La constitution irritable.
4. La constitution cyclothymique.

Celles-ci vont colorer les états mixtes et déterminer le mode de présentation. En plus, Kraepelin décrira deux classes d'états mixtes : les formes transitoires et les formes autonomes.

Kraepelin soulignera déjà que, pour les formes mixtes autonomes, le pronostic est plus mauvais, les hospitalisations plus longues et le risque suicidaire plus élevé. Ces notions se verront confirmées par des études plus récentes.

Progressivement, au cours des années 20, l'intérêt pour cet aspect des troubles thymiques a diminué. Il réapparaît à la fin des années 80 avec la réévaluation systématique des formes cliniques des troubles de l'humeur et avec les progrès de la psychopharmacologie. On observe alors les limites de la thymorégulation au lithium et les virages maniaques dans certaines sous-populations de patients dépressifs traités par antidépresseurs.

A cette même époque, le DSM III-R (5) donne une définition restrictive des états mixtes puisqu'il requiert les critères de manie et d'état dépressif majeur simultanés ou en alternance rapide. C'est une définition proche, à savoir la présence simultanée ou l'alternance rapide (en quelques heures) de symptômes hypomaniaques, maniaques et dépressifs pendant au moins quinze jours que conservera la CIM 10 (6).

Le DSM IV (7), lui, propose une définition plus restrictive en ne conservant dans les critères diagnostiques de l'état mixte que la présence simultanée d'un épisode maniaque et dépressif majeur. La catégorie " cycle rapide " s'est, entre-temps, individualisée. Dès le début des années 90, paraissent plusieurs articles qui vont faire date et qui plaident pour un rélargissement de la définition des états mixtes.

On peut observer dans les grandes lignes trois tendances majeures. La première est de proposer de nouvelles catégories diagnostiques, la deuxième est de dépasser la catégorisation des tableaux thymiques et de considérer plutôt les troubles de l'humeur comme l'association de diverses dimensions, dépressive et maniaque principalement. La troisième voie se propose de dépasser la dichotomie bipolaire (manie et dépression) et d'introduire une nouvelle dimension de l'humeur, la dysphorie (8-9).

Ce débat n'est pas uniquement nosographique mais s'inscrit également dans une visée thérapeutique et pronostique.

Parmi ceux qui ont proposé de nouvelles catégories diagnostiques, on retrouve Susan McElroy qui publie en 1992 une importante revue de la littérature (10) sur ce qu'elle appelle les manies ou hypomanies mixtes. Elle se base sur 17 études parues entre 1969 et 1992 réunissant un collectif de 981 patients présentant un syndrome maniaque accompagné de quelques symptômes dépressifs ou d'un plein syndrome dépressif. On peut rapprocher le type d'état mixte pris en compte dans cette revue de la littérature de la manie dépressive ou anxieuse de Kraepelin. Globalement, les données cliniques recensées dans ces études permettent de mettre en évidence la diversité de la présentation clinique avec principalement une labilité ou une variabilité de l'humeur et de l'activité psychomotrice. L'incidence des symptômes psychotiques ne semble pas varier entre les manies mixtes et non mixtes. L'idéation suicidaire est plus fréquemment observée ainsi que les actes suicidaires dans le groupe mixte. Cette donnée importante sera confirmée par des études ultérieures (11-12-13). Il ressort de cette publication que la prévalence moyenne de ce type de présentation est de 31% (entre 5% et 70% selon

les études), la prépondérance est, elle, nettement féminine. Il ne semblerait pas qu'il y ait un groupe de patients ou une période de la maladie qui favoriserait l'apparition d'états mixtes. Dans les antécédents personnels et familiaux, on retrouve plus de dépression chez les patients présentant une manie mixte. Comme l'avait déjà reconnu Kraepelin, si une maladie bipolaire débute par un épisode mixte, le pronostic semble plus mauvais. Les comorbidités neurologique et psychiatrique (principalement la dépendance à l'alcool (14) est plus importante chez les patients présentant un épisode mixte.

Susan McElroy revient également sur la frontière diagnostique entre les états mixtes et d'une part les patients présentant des cycles rapides et d'autre part la personnalité borderline. Concernant le rapport entre les manies mixtes et les cycleurs rapides, ces deux conditions sembleraient partager une prépondérance féminine, une mauvaise réponse au lithium et une réponse inversement favorable aux anti-convulsivants ainsi qu'une possible induction par les antidépresseurs (15). Concernant la personnalité borderline, S. Mc Elroy note que H.S. Akiskal (16) a de façon constante affirmé que ce trouble de la personnalité serait une forme subtile de trouble bipolaire.

En conclusion, ces états mixtes sont probablement plus fréquents que l'on ne peut l'imaginer comme l'ont déjà remarqué Goodwin et Jamison (17). Ils touchent plus les femmes et les adolescents, ceux qui présentent une comorbidité sous forme de dépendance à l'alcool, des antécédents personnels ou familiaux de dépression, des antécédents personnels de traitement antidépresseur. Le pronostic est plus mauvais et le risque suicidaire plus élevé.

Susan McElroy insiste sur la difficulté diagnostique de ces états qui ne sont, dans sa conception, ni un état transitionnel ni un virage prolongé de l'humeur. En raison de la spécificité du traitement et du risque suicidaire qui semble plus élevé, il importe néanmoins de poser un diagnostic et elle propose les critères opérationnels suivants, soit la présence simultanée d'un syndrome maniaque ou hypomane complet selon les critères

du DSM III-R et d'au moins trois symptômes dépressifs compris dans la liste suivante :

- une humeur dépressive.
- une diminution marquée d'intérêt ou de plaisir dans toutes ou presque toutes les activités.
- une prise substantielle de poids ou une augmentation de l'appétit.
- une hypersomnie.
- un ralentissement psychomoteur.
- une fatigue ou une perte d'énergie.
- un sentiment d'incapacité ou une culpabilité excessive ou inappropriée.
- un sentiment d'impuissance ou de faiblesse.
- des pensées récurrentes de mort, une idéation suicidaire récurrente, la mise en place d'un plan suicidaire.

On note que dans la définition donnée par S. Mc Elroy, il n'y a pas de hiérarchie dans les symptômes dépressifs (contrairement à ce que l'on trouve dans le DSM IV) et qu'il n'y a pas de critères temporels.

En 1994, l'équipe de M.S. Bauer et de P.C. Whybrow (18) se penche sur ce qu'ils appellent la manie dysphorique et qui correspond à un syndrome maniaque avec éléments dépressifs en essayant de voir s'il convient d'appliquer une approche catégorielle ou dimensionnelle. L'étude prospective porte sur 37 patients ambulatoires (8 manies et 29 hypomanies). On y retrouve une nette prépondérance féminine et une prédominance du trouble bipolaire de type 2, probablement dû en partie au recrutement ambulatoire. L'équipe de Bauer propose cinq définitions catégorielles qui sont les suivantes (l'évaluation des symptômes dépressifs se fait à l'aide de l'échelle de Hamilton (19) de 12 items (HD 12) :

1. Episode maniaque selon les critères du DSM III-R + un des symptômes validés par l'HD 12.
2. Episode maniaque selon les critères du DSM III-R + l'item humeur dépressive à l'HD 12.
3. Episode maniaque selon les critères du DSM III-R + plus de deux items validés par l'HD 12.
4. Episode maniaque selon les critères du DSM III-R + plus de quatre items validés par l'HD 12.
5. Episode mixte selon les critères du DSM III-R.

A noter que la catégorie quatre reprend presque les critères proposés par Susan McElroy. Les conclusions de cette étude prospective sont les suivantes : il existe peu de différence entre les patients maniaques et hypomanes concernant la prévalence ou la sévérité des éléments dépressifs. La manie purement euphorique qui semble prédominer chez les hommes est plutôt l'exception. La distribution des symptômes dépressifs n'est pas bimodale entre les patients maniaques et mixtes et une définition dimensionnelle semble pour les auteurs plus proche de la réalité clinique. Cette étude reste néanmoins limitée par le recrutement purement ambulatoire, par la prédominance de troubles bipolaires de type II et par l'importance des patients présentant des cycles rapides et par le faible nombre de patients.

Une année auparavant, A. C. Swann publie un article (20) qui essaie de préciser la spécificité des symptômes maniaques et dépressifs dans les états mixtes. A cet effet il compare 8 manies dépressives, 11 manies pures et 59 dépressions agitées. Concernant les critères de recrutement, les manies dépressives répondent aux critères RDC (21), recueillis avec la SADS (22) pour la manie et à un score de 15 à l'échelle de Hamilton (19) et de trois ou plus pour la dépression à une échelle infirmière, l'ADRS : Affective Disorders Rating Scale (23). Les dépressions agitées répondent aux critères RDC.

La conclusion de son équipe est que les états mixtes ne représentent ni un état intermédiaire ni une forme extrême de manie ou de dépression agitée. Ils ne se superposent également pas aux patients présentant des cycles rapides. Ils optent donc pour conceptualiser les états mixtes comme une superposition de symptômes dépressifs et maniaques qu'il faudrait reconsidérer dans une approche dimensionnelle.

Egalement dans ce courant d'une vision plutôt dimensionnelle des états mixtes, on retrouve un article publié en 1997 par G. Perugi et H.S. Akiskal (24) qui se propose de valider la conceptualisation des états mixtes dérivés des écrits de Kraepelin et de l'école de Vienne (25). Ils comparent 143 états mixtes à 118 patients maniaques selon les critères du DSM III-R. Pour les états mixtes, ils proposent la définition suivante :

A. Un état (au moins deux semaines) d'instabilité émotionnelle et/ou de perplexité dans lequel les symptômes dépressifs et maniaques sont présents simultanément ou de façon fluctuante. Des manifestations d'extrêmes opposés dans au moins 2 des 5 champs suivants doivent être présents en même temps :

1. L'humeur.
2. Le cours de la pensée.
3. Le contenu de la pensée.
4. Le trouble des perceptions.
5. La mobilité.

B. Au moins deux des critères suivants :

1. Labilité, hyper syntonie, c'est-à-dire une résonance émotionnelle élevée.
2. Seuil abaissé pour la colère / l'hostilité, spécialement pour le mauvais contrôle de l'impulsivité.
3. Variations majeures dans l'énergie sexuelle par rapport aux valeurs habituelles.
4. Troubles du sommeil marqués.
5. Variations diurnes d'au moins un des items listés en A.

C. Relations interpersonnelles adéquates et réponses affectives adéquates dans la période pré morbide et dans les périodes inter critiques.

L'étude a permis de montrer que les critères du DSM III-R n'identifient qu'environ 50% des états mixtes. L'étude permet de mettre en évidence 3 formes d'états mixtes :

1. la manie dysphorique (= avec éléments dépressifs) telle que proposées par Susan Mc Elroy .
2. la manie avec fatigue et indécision qui correspond à la manie improductive de Kraepelin (26% du collectif mixte).
3. la dépression agitée psychotique qui correspond à la dépression excitée avec fuite des idées de Kraepelin (17,5% du collectif mixte).

Ces trois catégories recouvrent cinq des six états mixtes de Kraepelin. La manie stuporeuse a été exclue et n'a jamais été retrouvée dans le collectif de patients. Cette étude a permis d'inclure les propositions de S. McElroy et Gottschalk concernant les manies dépressives et celles de Koukopoulos et Akiskal concernant les dépressions agitées. Le groupe insiste également sur un concept dérivé des théories de Kraepelin , à savoir sur la nature des épisodes thymiques en fonction des tempéraments de base. La manie se construirait préférentiellement sur un tempérament hyperthymique, les épisodes mixtes sur un tempérament hyperthymique ou dépressif et les épisodes mixtes-irritables sur des tempéraments hyperthymiques et dépressifs.

Le groupe conclut que la phénoménologie des états mixtes ne représente pas la superposition de symptômes maniaques et dépressifs mais est plutôt la résultante d'une phase expansive dans un tempérament dépressif et d'une phase dépressive dans un tempérament hyperthymique.

En 1998, H. S. Akiskal publie avec un groupe français une étude (26) dont l'objectif primaire est de montrer la validité d'une définition plus large des états mixtes et de mettre sur pied des outils diagnostics faciles d'accès. L'étude porte sur 104 patients

hospitalisés recrutés par 23 psychiatres travaillant dans quatre régions différentes de la France. Les données confirment la compréhension dimensionnelle qu'a Akiskal des états mixtes et sa théorie concernant les tempéraments de base des patients. Il trouve qu'en définissant la manie mixte comme la présence d'un épisode maniaque avec au minimum deux symptômes dépressifs on retrouve les taux de manies avec éléments dépressifs de la littérature (Goodwin et Jamison), c'est-à-dire entre 35 et 40%.

Les symptômes les plus souvent retrouvés sont l'humeur dépressive et les pensées suicidaires. Pour notre étude, il est intéressant de noter que les données indiquent que l'irritabilité pourrait être considérée comme un signe révélateur d'un état mixte et qu'elle apparaît quand les symptômes dépressifs sont faibles.

Dans une autre étude parue en avril 2001 (27), Perugi revient sur l'importance des tempéraments dépressifs et hyperthymiques sur les tableaux cliniques maniaques. Cent cinquante trois patients hospitalisés ont été recrutés sur 3 ans. L'analyse factorielle a permis de mettre en évidence 5 facteurs: dépressif, irritable/agité, euphorique/grandiose, accéléré/insomniaque et paranoïde/anxieux. Les groupes formés à partir de ces facteurs montrent des différences significatives concernant la durée des épisodes, la chronicité et la présence d'éléments psychotiques non congruents à l'humeur. Il semble y avoir un lien fort entre les tempéraments de base et les facteurs exprimés lors des épisodes maniaques. Un tempérament hyperthymique montre plus d'éléments euphoriques, d'accélération et d'éléments paranoïaques tandis qu'un tempérament dépressif montre un mélange d'éléments maniaques et dépressifs.

Cassidy et collaborateurs ont publié en 1998 (28) une étude portant sur 316 patients hospitalisés pour un épisode maniaque ou mixte au sens du DSM III-R. Bien que l'auteur ait choisi les critères restrictifs du DSM III-R pour les états mixtes, on note que les symptômes dont le score est élevé pour les états mixtes, à savoir la dysphorie (= humeur dépressive), la labilité thymique, l'irritabilité et l'anxiété se retrouvent

également dans des proportions variant de 2 à 72% dans le groupe purement maniaque qui lui est caractérisé par l'activation motrice, la diminution de sommeil, l'accélération de la pensée et le besoin pressant de parler. A nouveau une approche dimensionnelle semble plus à même de rendre compte de la réalité clinique.

En 1999 également, A. et A. Koukopoulos publient un article (29) sur la dépression agitée. En contrepoint de la vision réductionniste des classifications officielles qui incluent ce type de présentation clinique dans les dépressions, A. et A. Koukopoulos les placent dans les états mixtes. Le regain d'intérêt pour cette entité vient des implications thérapeutiques et surtout psychopharmacologiques qu'elle comporte car il semble que le traitement antidépresseur favorise l'apparition de ce type de présentation clinique. Ils proposent les critères diagnostiques suivants concernant la dépression agitée :

➤ Etat dépressif majeur selon le DSM IV associé à deux critères parmi :

1. L'agitation motrice.
2. L'agitation psychique ou tension interne intense.
3. La tachypsychie.

Ils insistent sur la différence entre la tachypsychie propre aux épisodes mixtes et la fuite des idées caractéristique des états maniaques. Ils font également la distinction entre l'anxiété qui peut apparaître durant un épisode dépressif et les symptômes propres à la dépression agitée. Il est également fait mention comme chez Perugi et Akiskal de l'importance du tempérament de base.

Dans cette perspective, une étude publiée par F. Benazzi (30) en avril 2001 portant sur l'évaluation de la prévalence des symptômes maniaques dans une population unipolaire et bipolaire consultant pour un épisode dépressif est intéressante. Sur 70 patients (31 unipolaires et 39 bipolaires de type 2), on retrouve dans 90% des cas un symptôme maniaque et dans 28,5% des cas trois symptômes maniaques ou plus. La tachypsychie était prévalante tant chez les patients bipolaires (74,3%) que chez les patients

unipolaires (58%). L'irritabilité, elle, était uniquement présente chez les bipolaires (61,5%).

Contrastant entre ces différentes études, on retrouve un article théorique (31) et une série de cas non randomisée sans cas contrôle (32) publiés par l'école de Vienne qui insiste tout d'abord sur le concept de dysphorie et les malentendus qu'il y a pu avoir au sujet de ce terme. Déjà dans l'antiquité, le verbe dusphorein signifiait " être triste " mais aussi " être mécontent, trouver intolérable ". On retrouve là l'origine de ces deux acceptations scientifiques actuelles, à savoir un synonyme d'humeur dépressive et d'un autre côté d'irritabilité. Ils proposent de conceptualiser une troisième dimension de l'humeur à côté de la manie et de la dépression : la dysphorie comprise comme la dimension de l'humeur regroupant la tension interne, l'irritabilité et l'hostilité (33-34). Celle-ci semble avoir son importance dans une perspective thérapeutique mais également en raison de l'impact social handicapant de ses symptômes.

Krasuski dans un article publié en 1994 (35), propose, lui, non pas de considérer la dysphorie comme une troisième dimension de l'humeur mais d'incorporer cette dimension comme faisant uniquement partie des présentations mixtes.

En lien avec l'étude factorielle présente, je retiens de la littérature récente deux analyses factorielles qui ont, entre autres, aidé à la construction de l'instrument d'évaluation des symptômes affectifs que nous avons utilisé dans cette étude (voir chapitre de méthodologie) l'IGSAM (inventaire général des symptômes affectifs mixtes). La première publiée en janvier 1998 (36) par Cassidy et collaborateurs se veut une analyse factorielle des signes et symptômes maniaques construite à partir de la récolte de données concernant 237 patients hospitalisés (204 maniaques et 33 mixtes selon les critères diagnostiques du DSM III-R). 15 items concernant la manie et 5 concernant la dysphorie ont été sélectionnés. 5 facteurs indépendants ont été identifiés :

l'humeur dysphorique (triste), l'accélération psychomotrice, la psychose, l'augmentation de l'hédonie et un facteur d'irritabilité/aggression. Le premier facteur qui nous intéresse particulièrement dans le contexte de cette étude comprend des signes tels que l'humeur dépressive, l'anxiété, la culpabilité, la labilité thymique et le suicide. Dans cette population majoritairement maniaque, on a clairement retrouvé une distribution bimodale du facteur dysphorique parlant nettement en faveur d'une manie dysphorique.

La deuxième étude publiée par Dilsaver et collaborateurs en mars 1999 (37) s'intéresse également à la phénoménologie de la manie. Elle a recensé 105 patients hospitalisés pour lesquels le diagnostic d'état maniaque au sens du DSM III-R a été retenu.

L'analyse factorielle permet également ici d'identifier différentes présentations cliniques de la manie, à savoir une présentation euphorique, dysphorique au sens retenu par le groupe genevois et une présentation dépressive. L'existence même a minima de l'ensemble des trois dimensions de l'humeur dans les trois catégories font plaider les auteurs pour une compréhension dimensionnelle de ces troubles.

3. Objectifs de l'étude et de la thèse

L'objectif de l'étude est de tester la validité clinique des sous catégories d'états mixtes proposées par Bertschy, Dayer et collaborateurs. Pour ce faire, des patients avec un épisode affectif aigu vont faire l'objet simultanément d'une démarche diagnostique aboutissant à un diagnostic de leur état affectif comme dépressif, maniaque ou correspondant à un des différents sous-type d'état mixte et à une démarche évaluative quantitative permettant d'aboutir à donner un score d'intensité à chacun des symptômes que l'on peut observer au cours d'un épisode affectif (certains de ces symptômes étant les mêmes que ceux ayant participé à la démarche diagnostique, d'autres non). Le but de l'étude est le suivant : en effectuant une analyse factorielle des scores de tous les patients sur tous ces symptômes, il sera obtenu des facteurs regroupant des ensembles

de symptômes qui tendent à être associés chez les patients. Ces groupes recouperont probablement, pour tout ou partie, des dimensions connues (dépression, euphorie excitation, dysphorie, anxiété, ...) ou en constitueront d'autres. Dans un deuxième temps, il sera examiné comment les patients des sous-groupes diagnostiques (tels que défini par la première démarche) se caractérisent en terme de scores moyens aux facteurs de symptômes issus de la seconde démarche.

La validité clinique du découpage nosographique proposé sera alors d'autant plus grande que les sous-groupes diagnostiques se différencieront nettement les uns des autres par les combinaisons de scores moyens sur les facteurs.

Pour réaliser cette analyse factorielle, 170 patients sont envisagés compte tenu du fait que l'inventaire d'évaluation des symptômes mixtes contient 35 items donc 35 variables et qu'il est souhaitable d'avoir au moins 5 fois plus de sujets que de variables pour réaliser une analyse factorielle (38).

Cette thèse présente les résultats sur les 50 premiers patients. Le nombre est insuffisant pour réaliser une analyse factorielle. Il est permis cependant de faire une simple description des profils de symptômes de chaque sous-groupe diagnostique à travers les scores moyens de chaque item et la comparaison entre sous-groupes diagnostiques des scores pour un item donné. Cela permettra de s'assurer que des différences se dessinent bien dans le sens attendu lors de la construction des frontières entre les sous-groupes diagnostiques d'état mixte. Cette thèse permettra aussi de faire une évaluation des problèmes techniques et méthodologiques rencontrés.

4. **Méthodologie**

Sur une période d'une année s'étendant de juin 2000 à juin 2001, nous avons inclus 50 patients hospitalisés à la clinique de psychiatrie adulte des Hôpitaux Universitaires de Genève pour un épisode dépressif, maniaque ou mixte. Cette clinique est l'unique

établissement hospitalier psychiatrique du canton. Il reçoit donc l'ensemble des hospitalisations cantonales psychiatriques à l'exception de patients ayant une assurance privée qui peuvent alors avoir accès à une clinique privée extra-cantonale. Il n'y avait pas de durée limite entre l'admission et le moment de l'évaluation par l'équipe clinique, le principe étant que le patient devait se trouver en phase aiguë d'un épisode thymique (cette phase pouvant être à distance de l'admission, par exemple lors d'un virage mixte ou maniaque en cours de traitement). Indépendamment de la durée d'hospitalisation, des traitements médicamenteux et psychothérapeutiques mis en place, les patients étaient référés par les cliniciens à une équipe composée d'un médecin assistant et d'une psychologue. Le médecin assistant (l'auteur de la thèse) posait le diagnostic à l'aide d'un entretien structuré (M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) mixte modifié, version Genève (39) basé sur les critères du DSM IV et d'une durée de passation brève). La psychologue passait dans un intervalle qui n'était pas supérieur à 24 heures une échelle, l'IGSAM (inventaire général des symptômes affectifs mixtes) construite par l'équipe du Docteur G. Bertschy.

Tous les patients ont donné un consentement écrit et le projet de recherche a été accepté par la Commission d'éthique du Département de Psychiatrie de Genève.

Les critères d'exclusion de l'étude sont les suivants :

1. Troubles psychotiques survenant indépendamment de symptômes affectifs.
2. Abus ou dépendance à une quelconque substance au moment de l'épisode thymique (à l'exception de la dépendance à la nicotine, à la caféine et aux benzodiazépines si pour ces deux dernières catégories les doses restent inférieures ou égales à, respectivement 5 tasses de café par jour et 30mg d'équivalent diazépam par jour).

Instruments utilisés :

A. Le M.I.N.I. ou Mini International Neuropsychiatric Interview est un instrument diagnostique basé sur une interview structurée et des arbres de décision intégrant les critères diagnostiques du DSM IV ou de l'ICD 10 (il existe deux versions), il permet d'obtenir de façon rapide (c'est son principal intérêt par rapport à d'autres instruments) les diagnostics principaux dans les catégories de troubles de l'humeur, anxieux, psychotiques et abus de substances. Pour le besoin de l'étude, la version française du M.I.N.I. a été modifiée par le groupe de Gilles Bertschy. Cette nouvelle version appelée M.I.N.I mixte Genève comprend quatre nouvelles sections permettant de poser le diagnostic de syndrome dysphorique et les diagnostics d'épisodes mixtes type II M, II D et non classifiés en plus des diagnostics classiques de dépression, d'état maniaque et mixte selon les critères du DSM IV. Cette modification de l'instrument diagnostique a été rendue nécessaire car les nouvelles catégories diagnostiques introduites dans le cadre de l'étude sont inexistantes dans le DSM IV. Ces nouvelles catégories (II M, II D, mixte sans dysphorie et syndrome dysphorique) ont été ajoutées à la version française, traduite et validée en français. Il est à noter que cette version modifiée n'a pas été validée en tant que telle entre autres car c'est un instrument provisoire qui est susceptible d'être modifié en fonction des résultats de l'étude. Un entraînement à l'utilisation a été effectué au sein du groupe de recherche mais il nous apparaissait excessif à ce stade de faire plus. Les autres états mixtes proposés par les initiateurs de l'étude sont appelés II M, II D et non classifiés sont définis comme suit :

1. IIM : un plein syndrome maniaque sévère selon les critères du DSM IV + 3 symptômes dépressifs du DSM IV pendant 24 heures en excluant l'agitation psychomotrice (qui peut être un symptôme maniaque) + un syndrome dysphorique pendant 24 heures.

2. IID : un plein syndrome dépressif sévère selon les critères du DSM IV + 1 symptôme maniaque du DSM IV pendant 24 heures en excluant l'irritabilité et l'agitation psychomotrice (qui peuvent être des symptômes dépressifs) + un syndrome dysphorique pendant 24 heures.

3. Mixtes sans dysphorie : les mêmes critères que pour les catégories II M et II D mais sans syndrome dysphorique.

Le syndrome dysphorique est, lui, défini comme la présence simultanée pendant 24 heures de deux des quatre symptômes suivants :

1. Tension interne exprimée.
2. Irritabilité ou hostilité exprimée.
3. Comportements agressifs ou destructeurs.
4. Méfiance exagérée, persécution.

Pour tous ces sous-types d'états mixtes, une durée brève de la présence de symptômes est retenue. Vingt quatre heures signifient en pratique au moins sur deux jours. Retenir comme significatif des moments maniaques ou mixtes sur deux ou trois jours correspond à un point de vue répandu ou existant (voir par exemple Agop Akiskal) et cela peut être justifié aussi par le fait qu'en milieu hospitalier des décisions thérapeutiques doivent souvent être prise rapidement et amène à un changement rapide du tableau clinique. Par contre l'expérience clinique montre bien que ces états ne sont pas par nature transitoires au sens d'une durée d'un jour ou deux. Quand le diagnostic n'est pas fait et qu'il n'y a pas d'intervention thérapeutique ad hoc, ils tendent à se prolonger.

B. L'IGSAM (inventaire général des symptômes affectifs mixtes), lui, comprend 33 items sélectionnés à partir de récentes études factorielles des troubles thymiques (36, 37)

et a été inspiré par d'autres échelles telles que la CPRS (40), la CARS-M (41) et la SADS (22). C'est un instrument de psychopathologie quantitative, c'est-à-dire qu'il n'aboutit pas à un diagnostic mais il permet de décrire l'intensité des symptômes lorsqu'ils sont présents en accordant à chaque symptôme décrit par un item une note. Comme son nom l'indique, l'IGSAM est un inventaire général qui vise à couvrir de façon exhaustive l'ensemble des symptômes possiblement présents au cours d'un état affectif aigu. Ces symptômes peuvent être décrits en référence à quelques grandes dimensions : la dépression, la manie, la dysphorie et l'anxiété. Cet instrument n'a pas été publié et n'a fait l'objet d'aucune validation. On note néanmoins qu'il a été entièrement construit à partir d'échelles (CPRS, CARS-M, SADS) qui ont été, elles, publiées et validées sur de larges populations. De nouveau, comme pour le M.I.N.I., il paraissait disproportionné à ce stade de la recherche de faire plus.

Les items dépressifs sont :

l'humeur dépressive, la perte d'intérêt ou de plaisir, la réduction de l'appétit, l'auto-dépréciation, le sentiment de culpabilité, les idées de suicide, les insomnies de début, de milieu et de fin de nuit, la fatigue, le ralentissement psychomoteur, l'agitation motrice et les difficultés de concentration. S'y ajoute le pessimisme / désespoir.

Les items maniaques sont : l'humeur euphorique, les idées de grandeur, la sensibilité accrue aux couleurs, la réduction du besoin de sommeil, l'énergie excessive, l'augmentation de l'intérêt sexuel, la perte du jugement, le discours accéléré, la fuite des idées et la distractibilité.

Pour la dysphorie, on retient : les idées de persécution, l'irritabilité, la tension interne, la sensibilité pénible aux bruits, la sensibilité pénible à la lumière, l'impulsivité.

A noter également deux items concernant l'anxiété physique et psychique et un autre item concernant la labilité émotionnelle.

Pour chaque item, une cotation de 0 à 6 est possible permettant de marquer de l'absence de l'item (0) à la présence sévère du symptôme (6).

5. Descriptif des résultats

Les résultats vont être présentés en fonction des groupes diagnostiques proposés par la version modifiée du M.I.N.I. On aura donc le groupe dépressif (groupe 1), le groupe maniaque (groupe 2), le groupe mixte type II M (groupe 3), le groupe mixte type II D (groupe 4), le groupe mixte type I (groupe 5) qui correspond à la définition d'état mixte du DSM-IV, le groupe mixte dépressif sans dysphorie (groupe 6) et le groupe mixte maniaque sans dysphorie (groupe 7).

Pour des questions de lisibilité, nous nous sommes proposés de présenter graphiquement (histogrammes) les résultats par item en indiquant chaque fois les moyennes et entre parenthèses les écarts-types. Lorsque le nombre de patients était suffisant, nous avons regardé entre les groupes si les résultats étaient statistiquement significatifs. Nous avons pour cela effectué une analyse de variance non paramétrique selon Kruskal-Wallis puis une analyse non paramétrique selon Mann-Whitney sur les groupes 1, 2, 4 et 6 qui étaient les seuls groupes avec des effectifs suffisants. La distribution des valeurs est non gaussienne raison pour laquelle nous avons choisi une analyse non paramétrique. Dans cette étude, nous avons choisi une valeur de $p < 0,001$. En raison de la multiplication des tests de variance, nous avons appliqué la correction de Bonferroni.

Nous avons recruté 33 femmes (66%) et 17 hommes. L'âge moyen des sujets est de 40,1 ans (min. 20 ans - max. 60 ans).

Nous avons pu inclure 20 états dépressifs, 12 états maniaques, 10 états mixtes type II D, 1 état mixte type II M, 6 états mixtes dépressifs sans dysphorie et 1 état mixte maniaque sans dysphorie (tableau 1). Nous n'avons pas recruté d'état mixte selon les critères du DSM IV.

<i>Catégorie selon le MINI</i>	<i>Dépressif Groupe 1</i>	<i>Maniaque Groupe 2</i>	<i>Mixte II M Groupe 3</i>	<i>Mixte II D Groupe 4</i>	<i>Mixte I Groupe 5</i>	<i>Mixte Dépressif sans dysphorie Groupe 6</i>	<i>Mixte Maniaque sans dysphorie Groupe 6</i>
Nombre de sujets	N : 20	N : 12	N : 1	N : 10	N : 0	N : 6	N : 1

Tableau 1 : nombre de sujets par groupe diagnostique

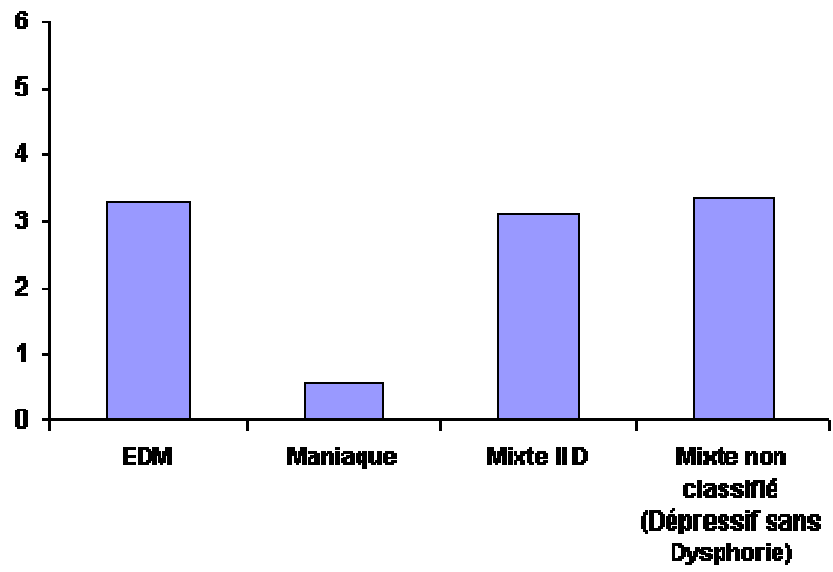
5.1. Résultats par item :

Dans le graphique 1, nous présentons les moyennes obtenues sous forme d'histogramme pour les groupes 1, 2, 4 et 6 pour les 33 items de l'IGSAM.

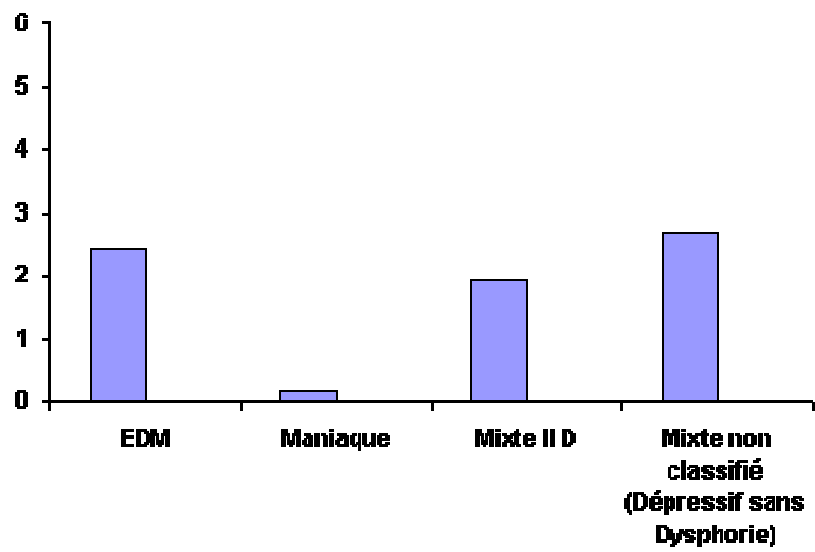
Graphique 1 :

(en 8 parties : résultats 1 à 8) : score de chaque item de l'IGSAM pour les groupes 1, 2, 4 et 6.

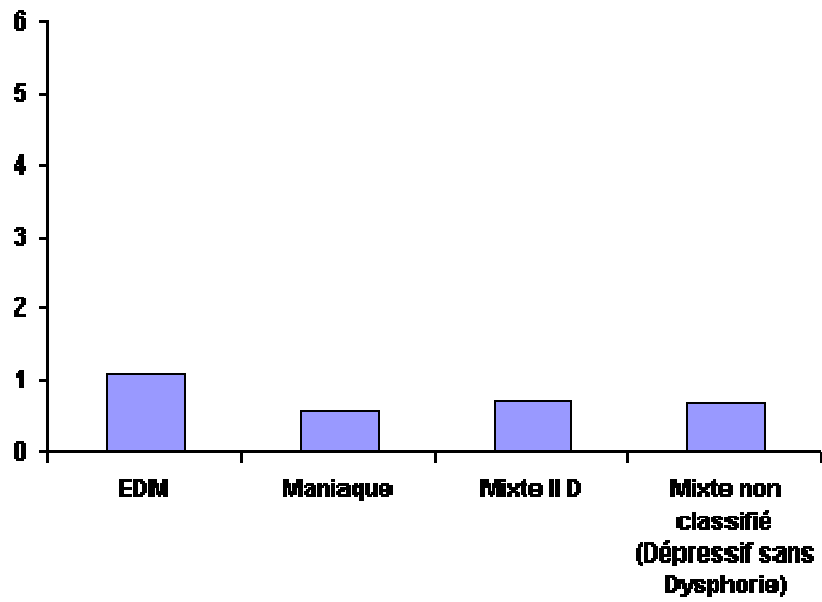
ITEM 1: Humeur dépressive



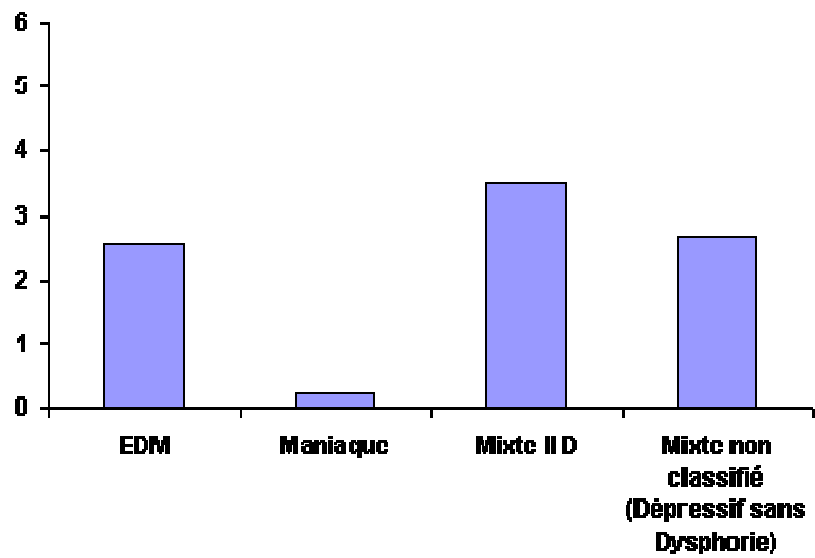
ITEM 2: Anhédonie



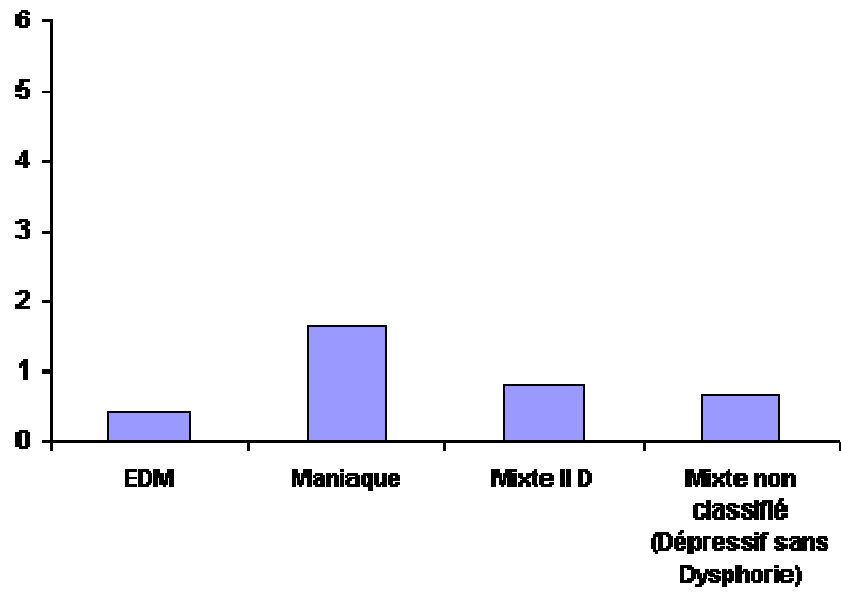
ITEM 3: Perte d'appétit



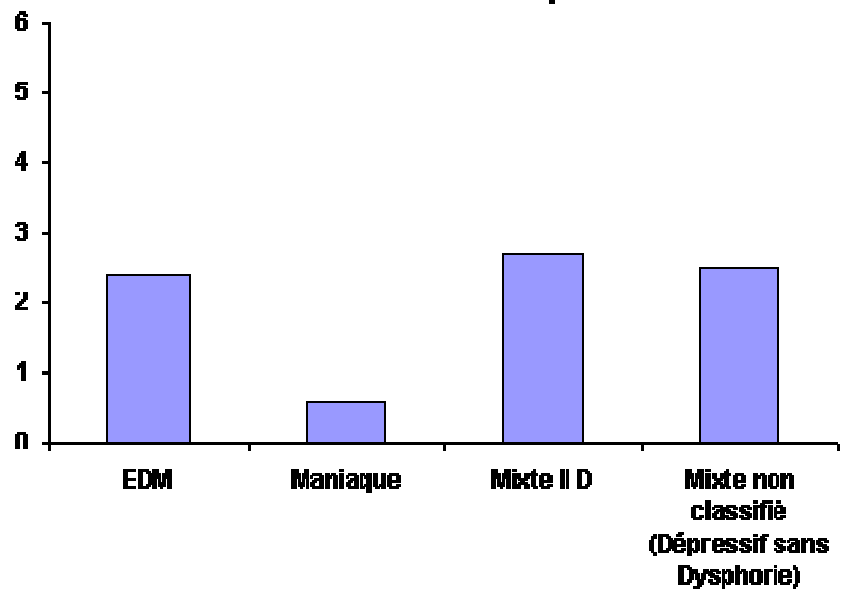
ITEM 4: Auto-dépréciation



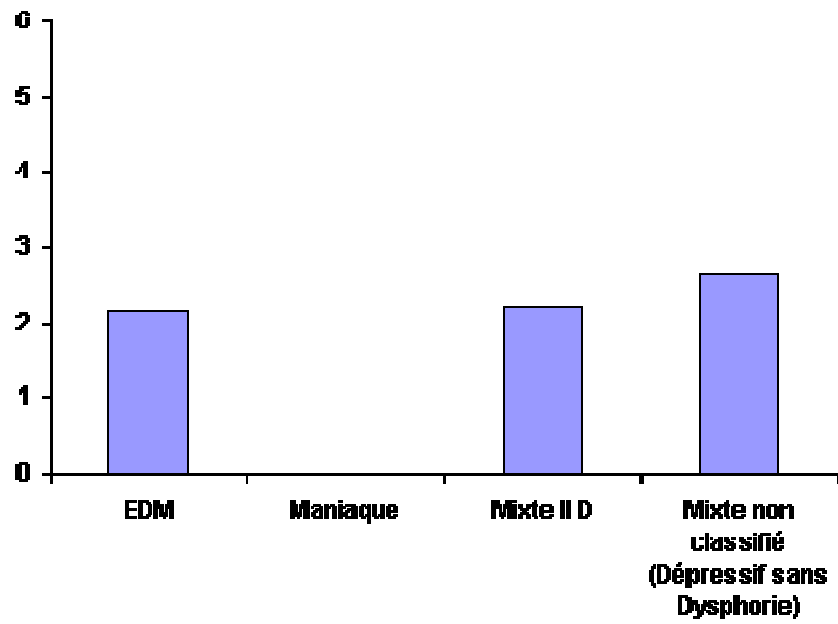
ITEM 5: Persécution



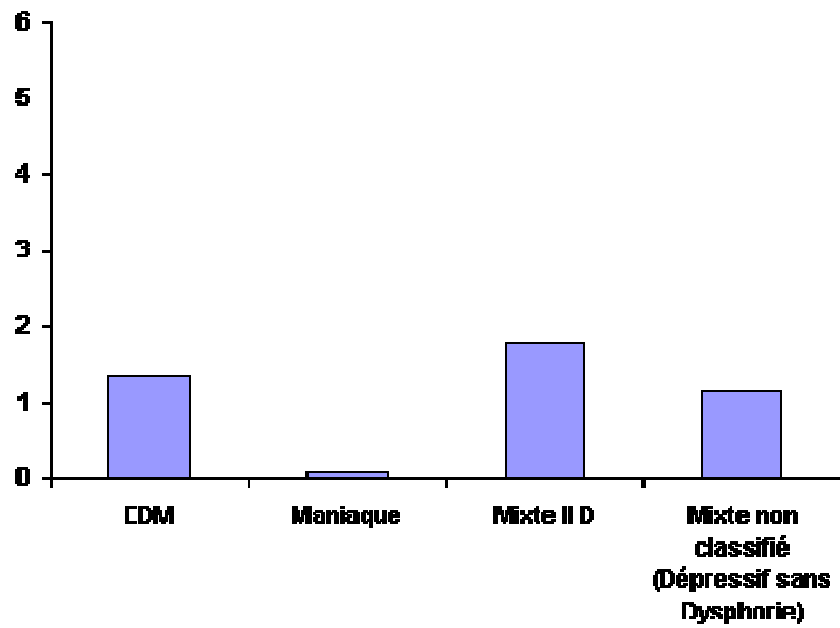
ITEM 6: Sentiment de culpabilité



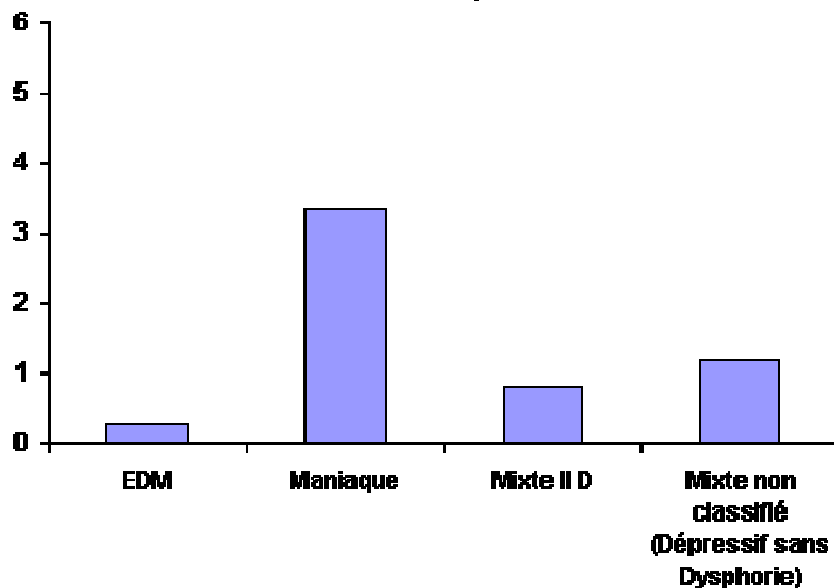
ITEM 7: Pessimisme



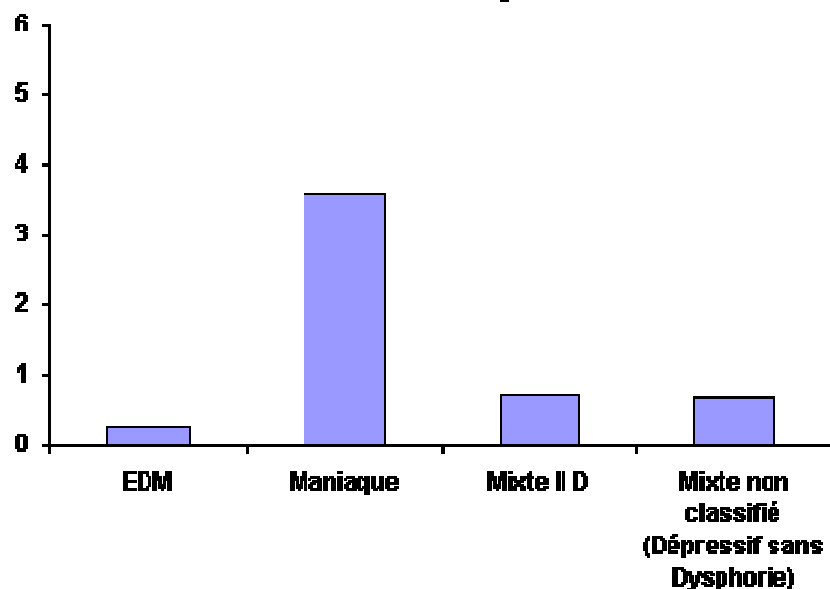
ITEM 8: Idées de suicide



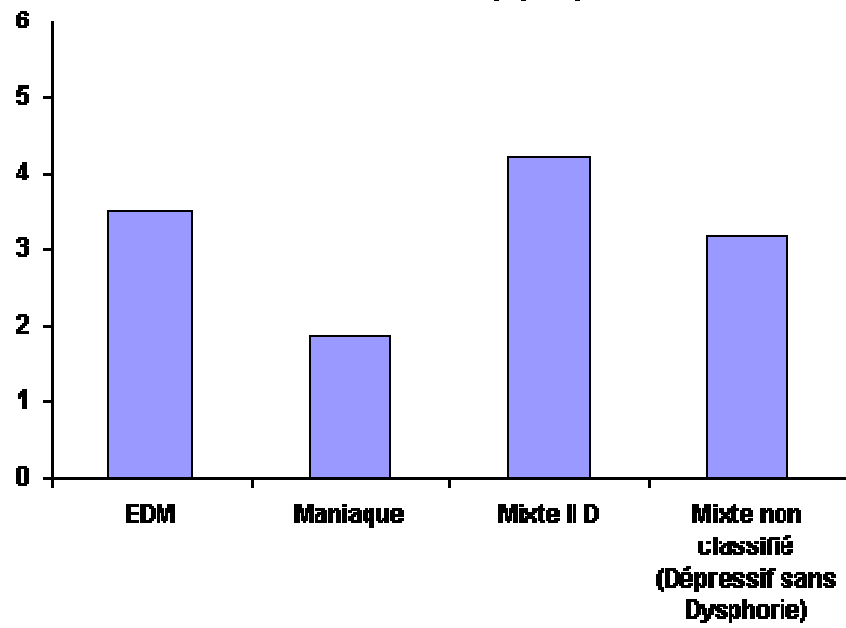
ITEM 9: Euphorie



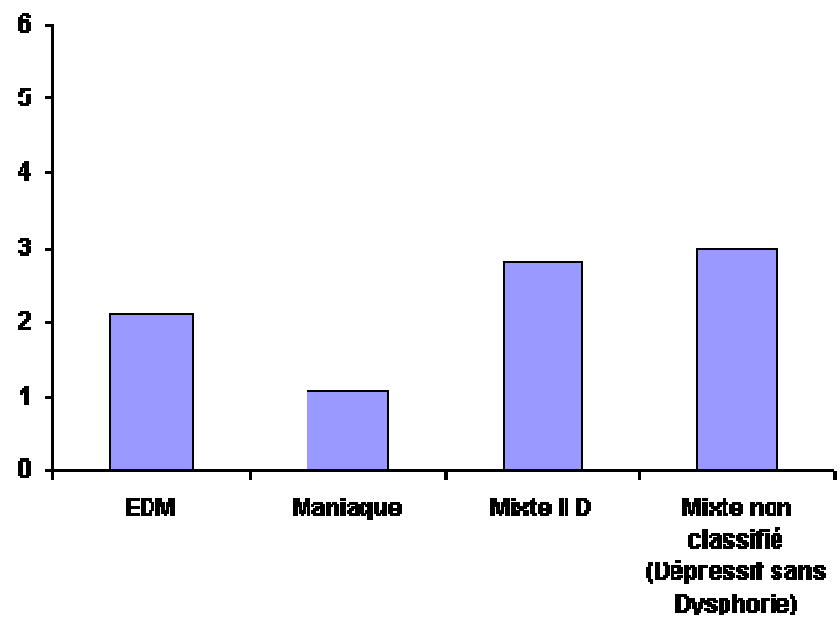
ITEM 10: Idées de grandeur



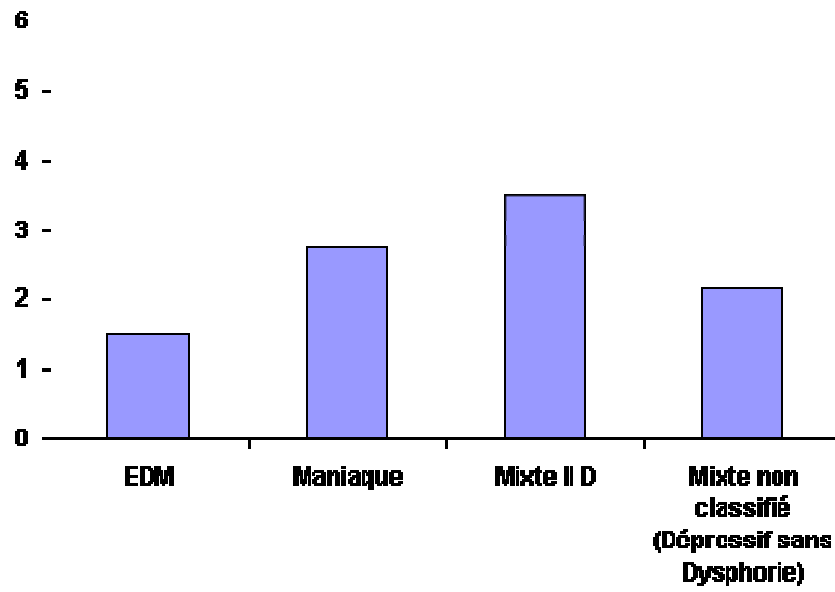
ITEM 11: Anxiété psychique



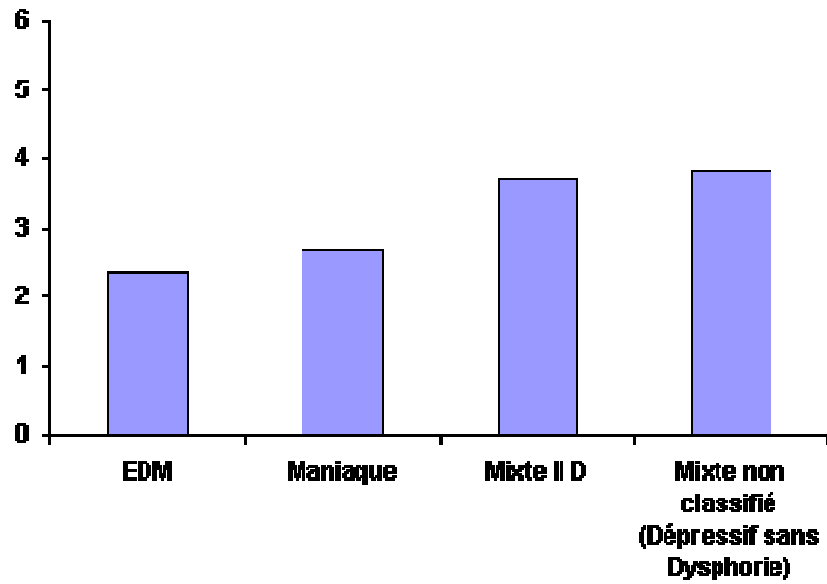
ITEM 12: Anxiété somatique



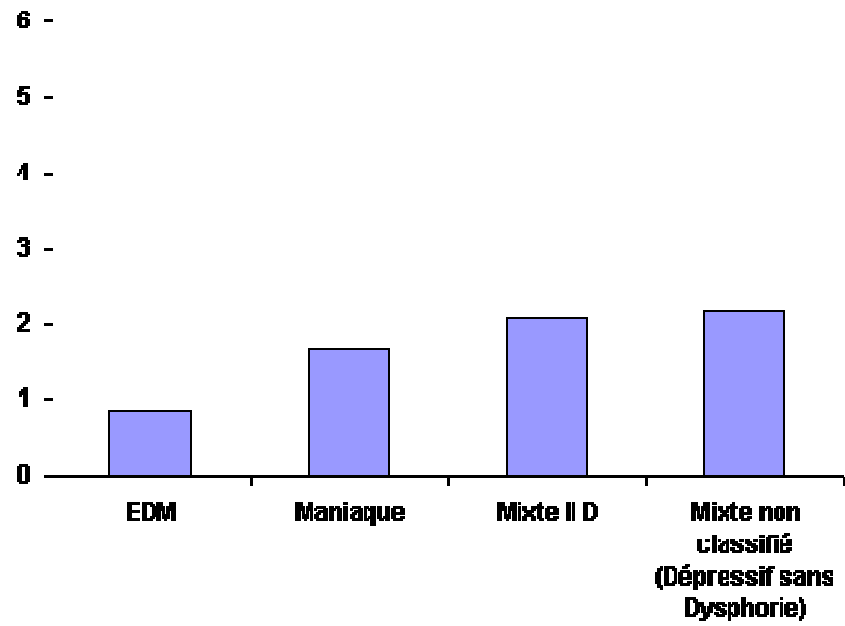
ITEM 13: Irritabilité



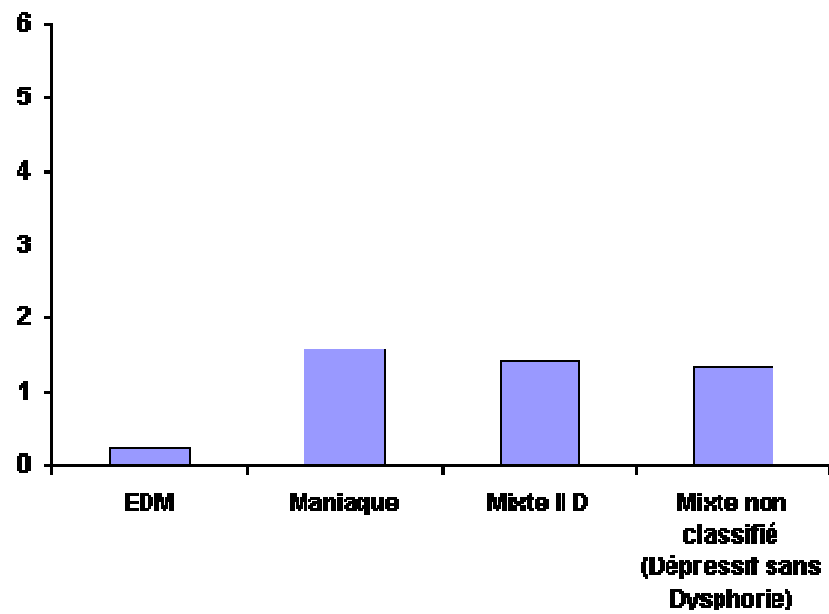
ITEM 14: Tension Interne



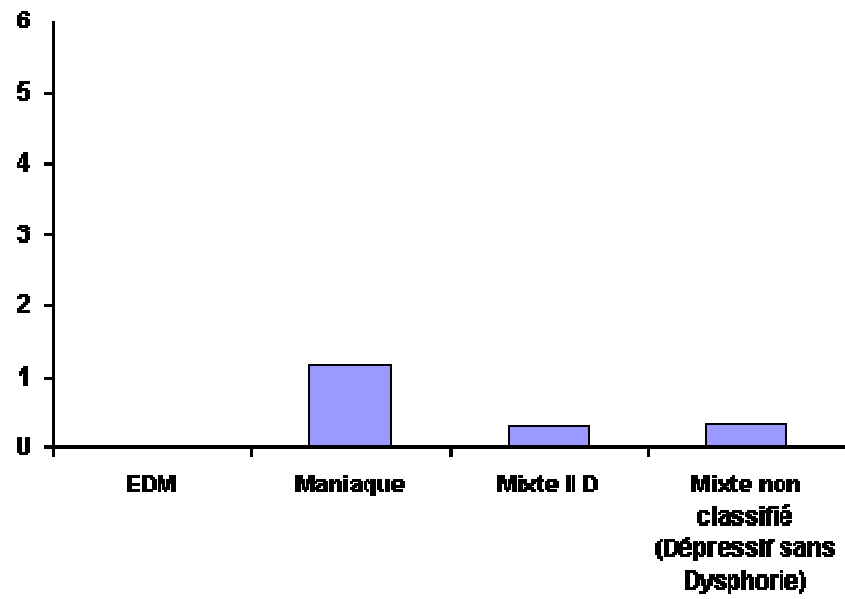
ITEM 15: Sensibilité au bruit



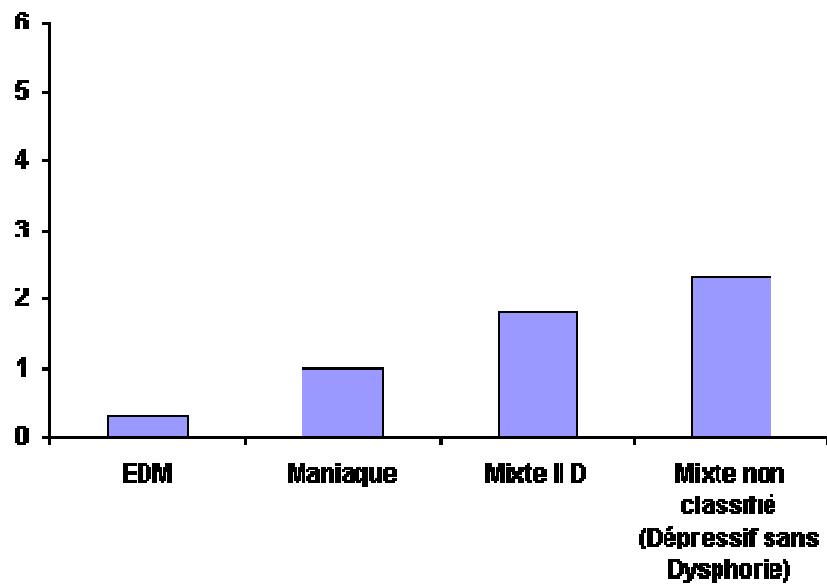
ITEM 16: Sensibilité à la lumière



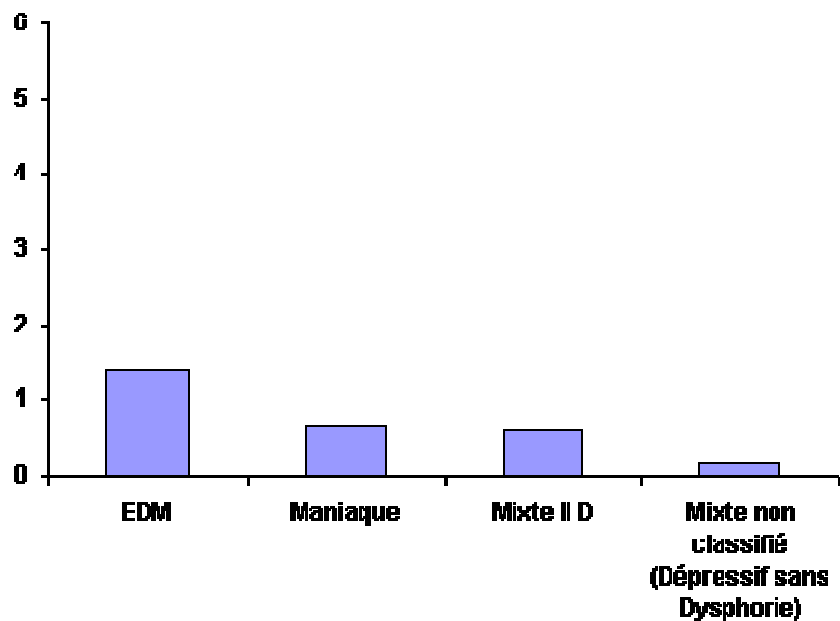
ITEM 17: Sensibilité aux couleurs



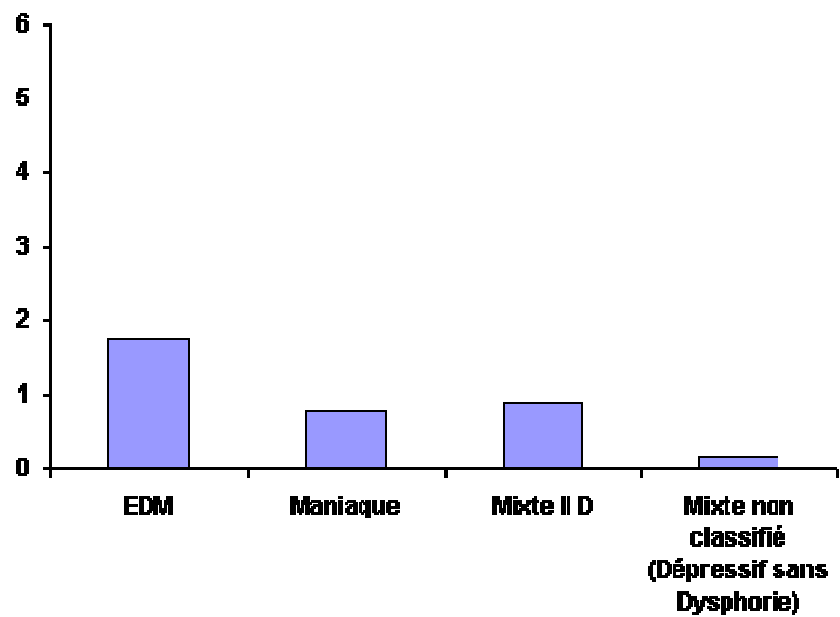
ITEM 18: Labilité émotionnelle



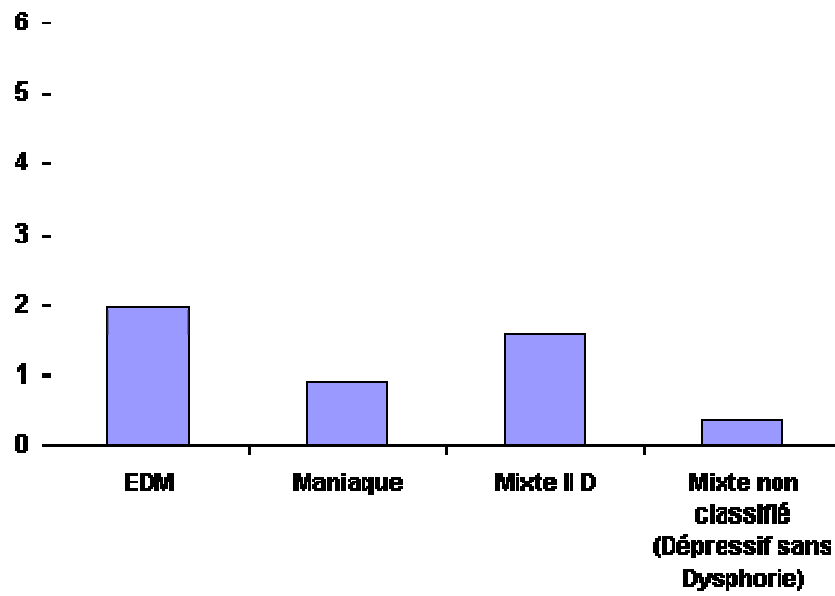
ITEM 19: Insomnie début de nuit



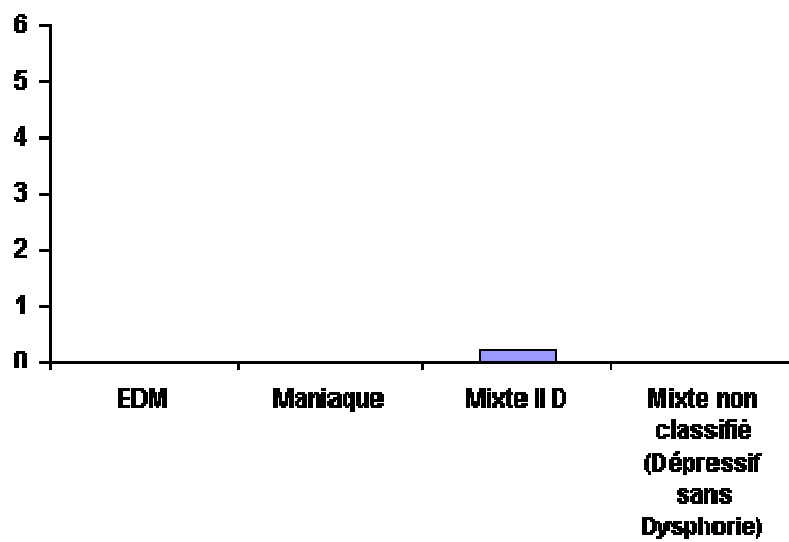
ITEM 20: Insomnie milieu de nuit



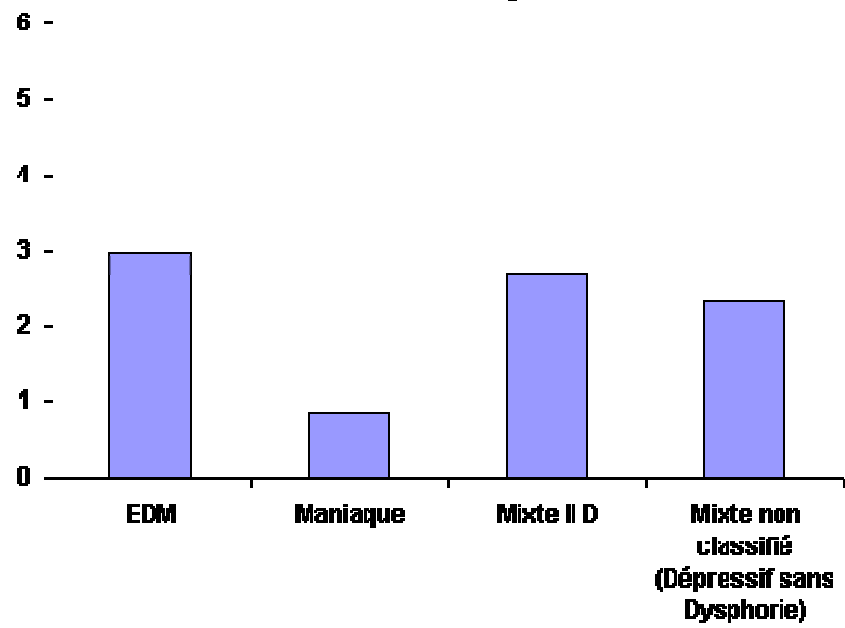
ITEM 21: Insomnie fin de nuit



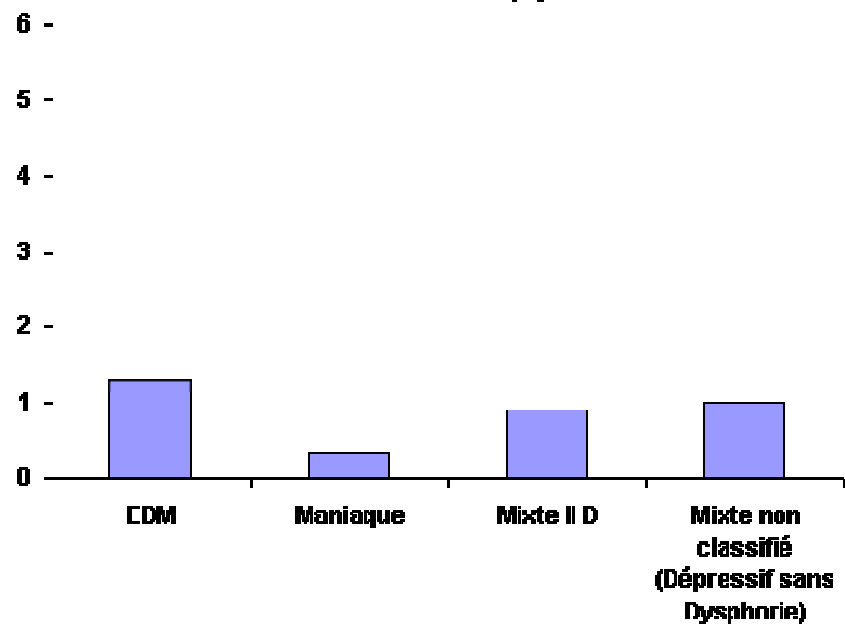
ITEM 22: Réduction du besoin de sommeil



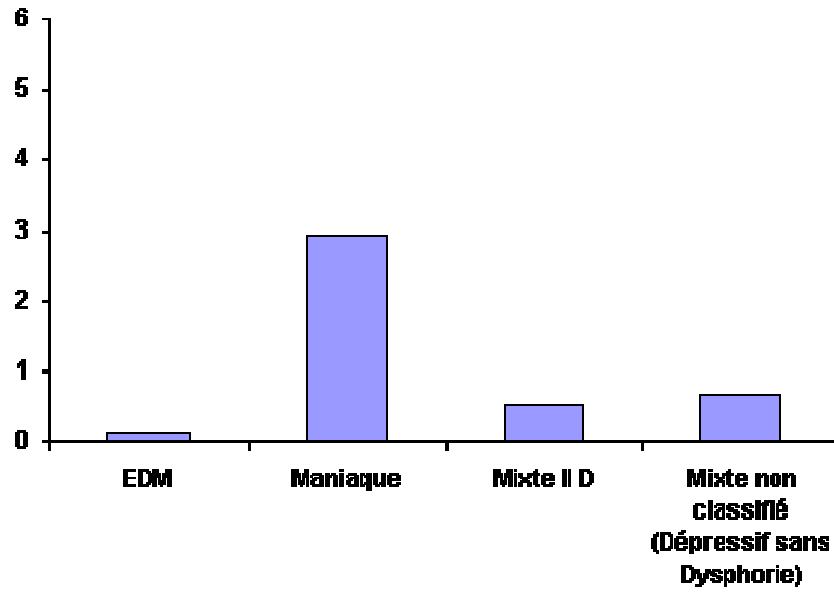
ITEM 23: Fatigue



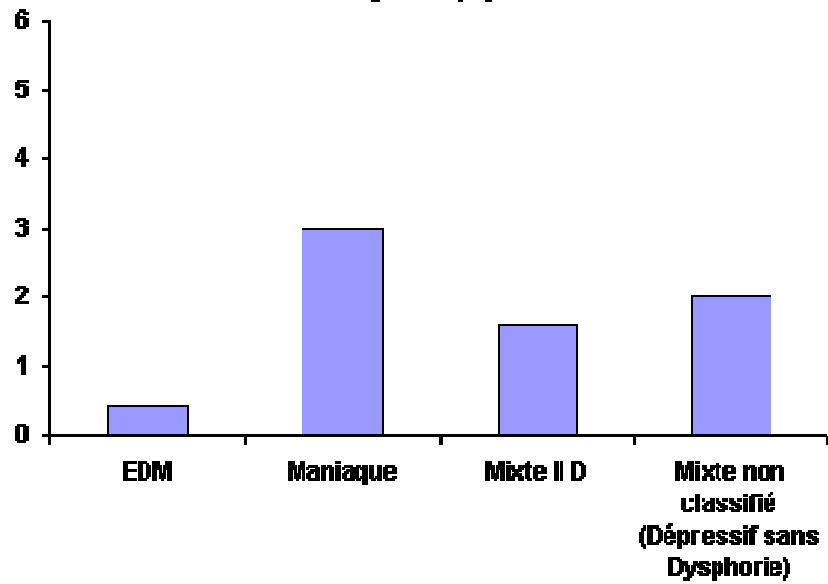
ITEM 24: Ralentissement psycho-moteur



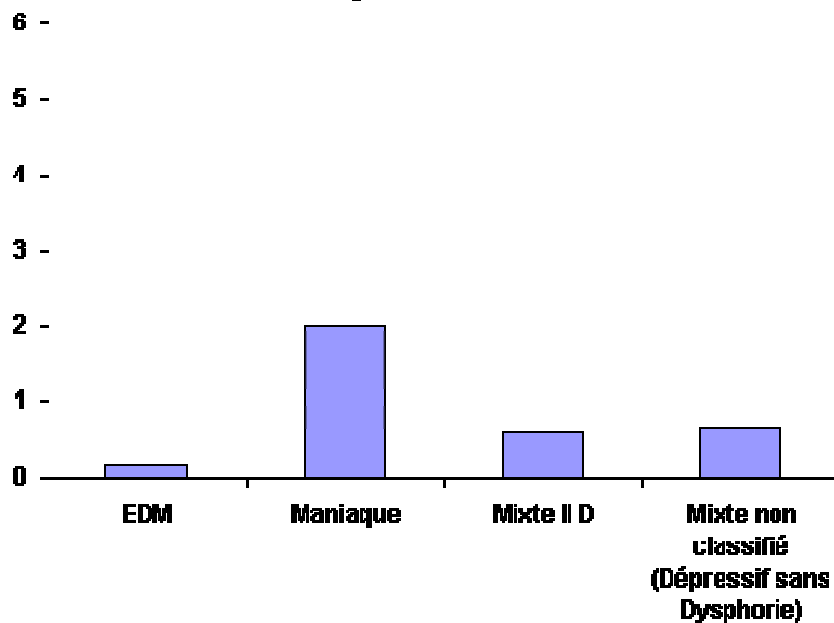
ITEM 25: Energie excessive



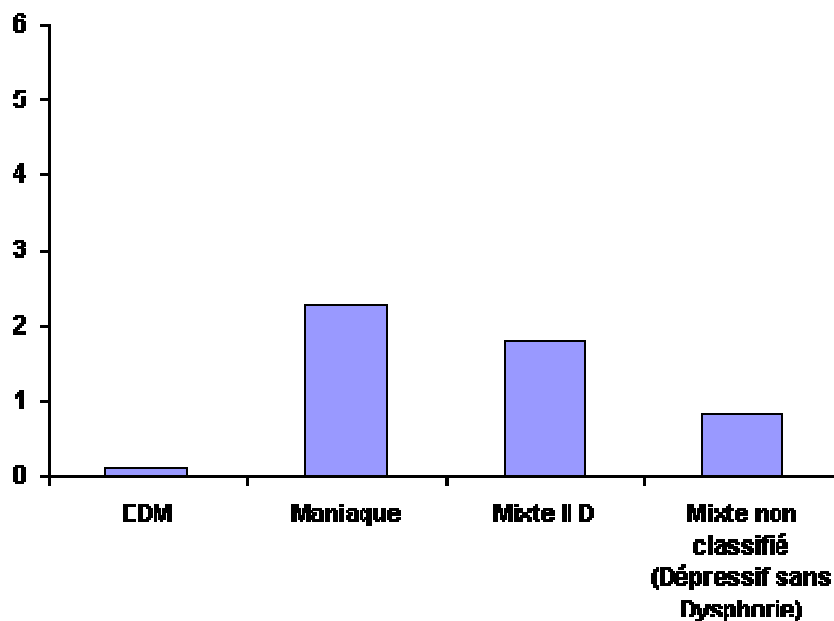
ITEM 26: Agitation psycho-motrice



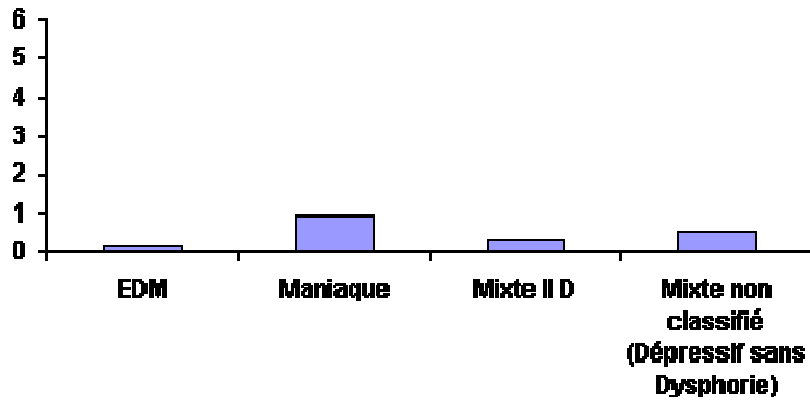
ITEM 27: Augmentation de l'intérêt sexuel



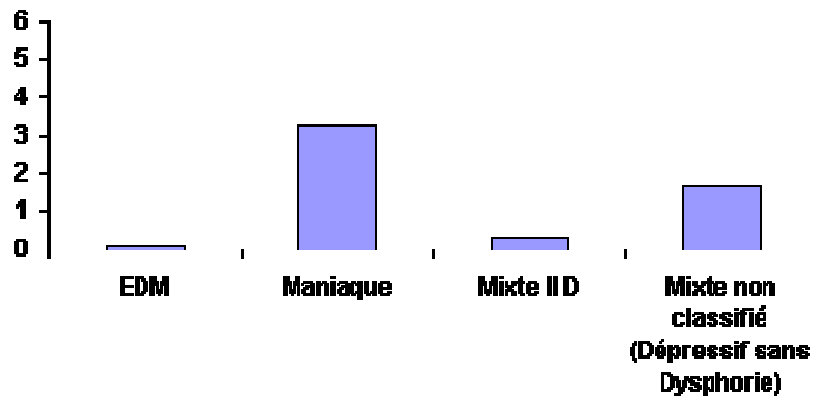
ITEM 28: Impulsivité



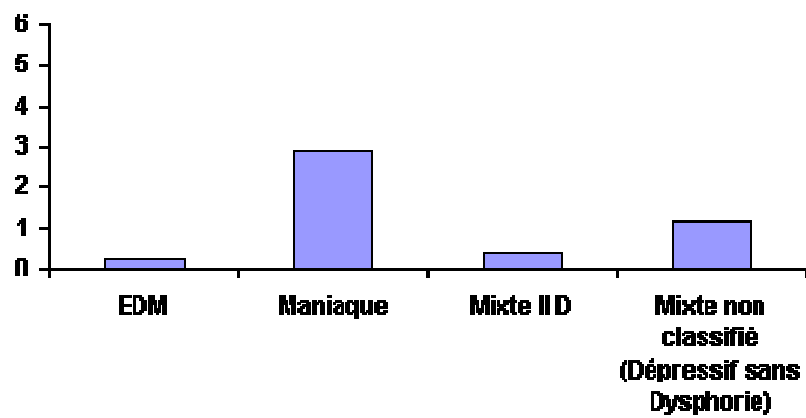
ITEM 29: Perte de jugement



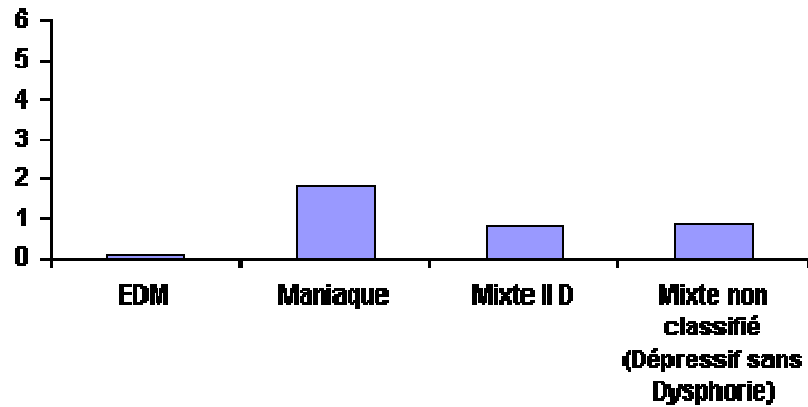
ITEM 30: Discours accéléré



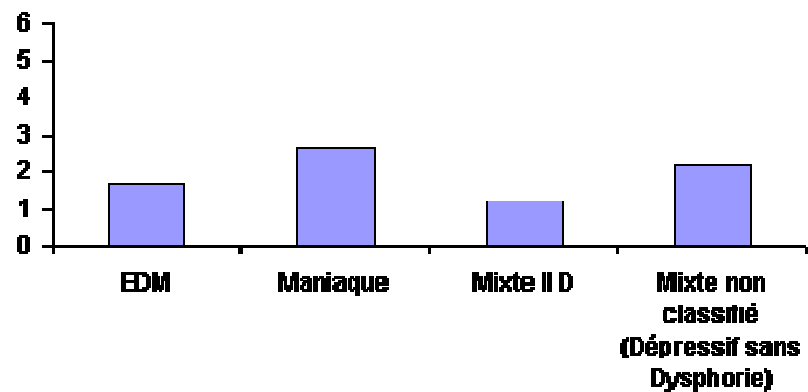
ITEM 31: Fuite des idées



ITEM 32: Distractibilité



ITEM 33: Concentration



Légende :

- a = groupe 1 (dépression) significativement différent du groupe 2 (manie) et vice versa ($p < 0,001$).
- b = groupe 1 (dépression) significativement différent du groupe 6 (mixte dépressif sans dysphorie) et vice versa ($p < 0,001$).
- c = groupe 1 (dépression) significativement différent du groupe 4 (mixte IID) et vice versa ($p < 0,001$).
- d = groupe 2 (manie) significativement différent du groupe 4 (mixte IID) et vice versa ($p < 0,001$).
- e = groupe 2 (manie) significativement différent du groupe 6 (mixte dépressif sans dysphorie) et vice versa ($p < 0,001$).
- f = groupe 4 (mixte IID) significativement différent du groupe 6 (mixte dépressif sans dysphorie) et vice versa ($p < 0,001$).

5.2. Description des groupes :

5.2.1. Patients dépressifs

Parmi les 20 états dépressifs recrutés, on remarque que la majorité ont une sévérité relative. Pour les deux principaux critères de la dépression, à savoir l'humeur dépressive et l'anhédonie, on trouve des moyennes respectivement à 3,3 ($\pm 1,63$) et 2,4 ($\pm 1,78$). Pour le reste des items concernant la dépression, on trouve une moyenne des valeurs à 1,73.

On note que la comorbidité avec l'anxiété, surtout psychique, est importante puisque l'on trouve pour l'anxiété psychique une moyenne à 3,5 ($\pm 1,19$). Ce chiffre tombe à 2,1 ($\pm 1,65$) pour l'anxiété physique.

Pour ce groupe on retrouve 14% des patients qui cotent pour des items concernant la manie quel que soit le degré de sévérité. En reprenant les items maniaques, on remarque que la moyenne, tout item confondu est à 0,14 et le seul qui cote à 3 ou plus est l'augmentation de l'intérêt sexuel. On peut donc dire que les éléments maniaques sont de faible intensité.

Concernant la dimension dysphorique, 36% des patients cotent pour des items concernant cette dimension quel que soit le degré de sévérité. La moyenne, tout item confondu, est à 0,71. On note que 2 items ont une moyenne particulièrement élevée à savoir la tension interne (moyenne à 2,35 ($\pm 1,35$)) et l'irritabilité (moyenne à 1,5 ($\pm 1,43$)).

5.2.2. Patients maniaques

Parmi les 12 états maniaques recrutés, on observe que dans leur majorité, ils sont de sévérité relative. Parmi les deux critères principaux de l'état maniaque, l'humeur expansive / l'euphorie, présente une moyenne à 3,33 (± 1). Pour le reste des items de

la manie, on trouve une moyenne de valeurs à 2,06. Comme on pouvait s'y attendre, on trouve une faible comorbidité avec l'anxiété. On trouve pour l'anxiété psychique une moyenne à 1,8 ($\pm 1,2$) et pour l'anxiété physique une moyenne à 1,08 ($\pm 1,4$).

Pour ce groupe de patients, on trouve 28% des patients en moyenne qui cotent pour des items concernant la dépression (en excluant l'agitation psychomotrice qui est à la fois un critère de dépression et de manie). Globalement, les items dépressifs cotent de façon faible : la moyenne des items dépressifs est à 0,65. A noter que la moyenne pour l'item difficultés de concentration est à 2,66 ($\pm 1,7$). Il est probable qu'une partie de ces difficultés de concentration serait plutôt due à une distractibilité.

Concernant la dimension dysphorique, on trouve en moyenne 67,9% des patients qui cotent pour des items quelle que soit la sévérité (en excluant l'irritabilité mais en incluant la tension interne). En regardant dans le détail, on observe que les cotations sont relativement élevées. La moyenne pour les items est à 2,1. On note que l'irritabilité (moyenne à 2,75 ($\pm 1,4$)) et la tension interne (moyenne à 2,67 ($\pm 1,4$)) dépassent la moyenne.

Nous n'avons pas recruté d'états mixtes selon les critères du DSM IV.

5.2.3. Patients mixtes II D

Parmi les dix cas d'états mixtes II D recrutés, on note une sévérité moyenne concernant les items dépressifs avec l'humeur dépressive et l'anhédonie cotant respectivement à 3,1 ($\pm 1,97$) et 1,9 ($\pm 1,37$) de moyenne. Pour les autres items de la dépression, on trouve une moyenne des valeurs à 1,69. A noter, comme cela a été rapporté dans la littérature, que les pensées suicidaires sont plus élevées que dans les états dépressifs majeurs avec 40% des patients cotant à 3 ou plus (5% chez les EDM). Pour les items concernant

la symptomatologie maniaque, aucun n'est prépondérant sur les autres. La moyenne est faible à 0,49.

La dimension dysphorique est forte avec pour les items tension interne et irritabilité des moyennes respectivement à 3,7 (\pm 0,95) et 3,5 (\pm 1,18). Pour les autres items, la moyenne est à 1,53. C'est clairement pour cette catégorie que la dimension dysphorique est la plus forte.

5.2.4. Patients mixtes II M

Nous n'avons recruté qu'un seul cas répondant aux critères du M.I.N.I. pour un état mixte II M. Le profil de l'IGSAM obtenu montre un syndrome maniaque de sévérité moyenne (humeur euphorique à 3), le reste des items maniaques cotant à 3,5 de moyenne. Le syndrome dépressif est de sévérité moyenne avec une humeur dépressive à 5 et une anhédonie à 2. Le reste des items dépressifs cote en moyenne à 3,1 (à noter des insomnies de milieu et de fin de nuit cotant à 6). Le syndrome dysphorique est présent et d'intensité faible avec une moyenne des items pour cette catégorie à 2,4. Ce tableau ferait plutôt penser chez cet unique patient à un état mixte de type I avec dysphorie.

5.2.5. Patients mixtes non classifiés

Rappelons que ce groupe comportait six patients mixtes dépressifs sans dysphorie et un patient mixte maniaque sans dysphorie. Parmi les six cas d'états mixtes dépressifs sans dysphorie recrutés, on note un syndrome dépressif de sévérité moyenne superposable à celui des patients classés II D. La seule différence est qu'aucun patient de cette catégorie n'a des idées suicidaires qui cotent à 3 ou plus.

Concernant le syndrome maniaque, les items qui cotent et leur sévérité sont superposables au syndrome maniaque des états mixtes classés II D.

La dimension dysphorique présente, elle, des différences avec celle des états mixtes classés II D. L'irritabilité est moins élevée : la moyenne est à 2,17 (\pm 1,9) (3,5 chez les états mixtes II D). L'impulsivité est également moins importante : la moyenne est à 0,8 (\pm 1,3) (1,8 chez les états mixtes II D).

Le reste des items cote, lui, dans des valeurs similaires au groupe II D.

Concernant le seul état mixte maniaque sans dysphorie recruté, toute comparaison même descriptive avec le seul état mixte II M reste risquée. On observe néanmoins un syndrome maniaque faible avec des items cotant entre 1 et 2 et quelques éléments dépressifs de sévérité moyenne. L'humeur dépressive et la réduction de l'appétit cotent à 2, la fatigue à 4 et la difficulté de concentration à 3. La dimension dysphorique est forte avec une irritabilité cotant à 5 et une tension interne à 3. Le reste des éléments dysphoriques cotent entre 0 et 2.

5.3. Description des différences entre groupes :

Je me permets de rappeler tout d'abord qu'une comparaison à l'aide de méthodes statistiques décrites plus haut a uniquement pu être faite pour les groupes 1 (dépressif), 2 (maniaque), 4 (mixte II D) et 6 (mixte dépressif sans dysphorie).

Il était attendu que les groupe 1, 4 et 6 (prédominance de dépression) se différencient de façon statistiquement significative du groupe 2 (manie). C'est le cas pour les items suivants : humeur dépressive, anhédonie, culpabilité, pessimisme, idées de suicide, euphorie, idées de grandeur, énergie excessive et fuite des idées.

Pour certains items, la différence entre les groupes 1, 4, 6 et 2 est présente, parfois de façon statistiquement significative mais pas de façon uniforme. On y trouve les items auto-dépréciation, fatigue, perte d'appétit, insomnie de début, de milieu et de fin de nuit, ralentissement psychomoteur, augmentation de l'intérêt sexuel, discours accéléré, distractibilité, sensibilité à la lumière et perte de jugement.

Toujours concernant la différence entre les groupes 1, 4, 6 et 2, on note un certain nombre de résultats inattendu. L'item réduction de sommeil est plus important dans le groupe 4 mais de façon faible (moyenne $< 0,5$) et non significative. On se serait attendu à la présence de cet item plutôt dans le groupe 2. Comme mentionné au point 5.2.2., l'item difficultés de concentration est plus important dans le groupe 2 que dans les trois autres (de façon statistiquement significative avec le groupe 4). L'item agitation psychomotrice, item dépressif dans l'IGSAM est statistiquement plus important dans le groupe 2 (manie) et dans les groupes 4 et 6 (groupe mixte).

Il était également attendu que pour les items anxiété psychique et somatique, il y a une différence statistiquement significative entre les groupes 2, 1 et 4 (anxiété psychique) ; 2, 4 et 6 (anxiété somatique).

Dans le cadre de cette étude, la différence entre le groupe 1 (dépressif) et 4 (mixte II D) semble particulièrement intéressante d'observer. Il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant les items dépressifs à l'exception de l'item agitation psychomotrice en faveur du groupe 4. Par contre les items dysphoriques suivants sont statistiquement significatifs entre les deux groupes : impulsivité, irritabilité, tension interne, sensibilité à la lumière, labilité émotionnelle. L'item sensibilité au bruit a une moyenne plus élevée dans le groupe 4 mais pas de façon statistiquement significative par rapport au groupe 1.

La tendance décrite ci-dessus concernant la dysphorie est également présente entre les groupes 1 et 6 mais de façon moins marquée. Elle atteint une signification statistique uniquement pour les items suivants : impulsivité, irritabilité et sensibilité à la lumière.

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes 4 et 6 même au niveau des items concernant la dysphorie.

6. Discussion

Je me propose dans un premier temps de présenter des considérations générales qui concernent tous les groupes puis, après avoir envisagé certains problèmes concrets liés à l'utilisation des instruments cliniques, de reprendre certains points qui concernent plus spécifiquement certains sous-groupes.

6.1. Considérations générales :

Les données préliminaires de cette étude sur 50 patients nous pousseraient à concevoir la classification des états mixtes dans des termes plutôt dimensionnels que catégoriels. La description des IGSAM des patients recrutés ne nous a pas permis de mettre en évidence, sous réserve d'une analyse statistique, de groupes de symptômes exclusivement liés à des catégories de patients. Dans les états dépressifs, on retrouve 14% des patients qui cotent pour des symptômes maniaques et 36% pour des symptômes dysphoriques quelle que soit leur sévérité. Dans les états maniaques, 28% des patients cotent pour des symptômes dépressifs et 67,9% présentent des symptômes dysphoriques. Pour les catégories mixtes (II M, II D, mixte sans dysphorie), sous réserve du petit nombre de patients pour certaines d'entre elles, on retrouve de façon homogène des symptômes dépressifs et maniaques tant en ce qui concerne leur sévérité que le type d'items.

Le syndrome dysphorique est, lui, sensiblement plus important dans la catégorie II D mais est présent dans les trois autres catégories d'états mixtes.

Il est clair que le petit nombre de patients et l'impossibilité d'appliquer les méthodes statistiques de l'analyse factorielle doivent nous conduire à beaucoup de prudence dans l'interprétation de ces données.

Cette intrication de symptômes dépressifs, maniaques et dysphoriques pourrait avoir, au moins partiellement, leur origine dans des problématiques liées au recrutement. Nous n'avons en effet pas mis de limite temporelle entre l'admission des patients en clinique psychiatrique et la passation des échelles. Il en a résulté une certaine hétérogénéité dans le degré de sévérité des états dépressifs, maniaques et mixtes. De plus, certains étaient encore non traités, d'autres partiellement traités, d'autres observés quelques jours après l'introduction d'un traitement pharmacologique. Cette problématique a déjà été soulevée dans la littérature par G. Perugi en 2001 (27). A noter que nous n'avons également pas pris en compte le traitement pharmacologique que les patients recevaient dans les semaines précédentes et le jour de la passation des questionnaires.

Pour les états mixtes, on note également une étiologie variée, certains se sont déclarés spontanément d'autres étaient liés à la prise d'un traitement, particulièrement antidépresseur. Afin de mieux homogénéiser les groupes, il pourrait être intéressant d'introduire des critères temporels entre l'admission en clinique psychiatrique pour un épisode thymique et la passation des échelles, par exemple 24 heures. Il reste que certains épisodes (en particuliers mixtes) peuvent survenir en cours d'hospitalisation. Au-delà de ces biais, probables, de sélection, la question nosologique reste ouverte de savoir si réellement l'intrication des dimensions de l'humeur est toujours présente. Il faut en effet noter que même si l'intrication des symptômes est bien présente, les moyennes des symptômes de la polarité inverse reste faible. Il semble néanmoins que des catégories peuvent être imaginées mais les critères de leur mise en place restent délicats.

Doit-on prendre en compte de façon pondérée ou exclusive le facteur temps, l'objectivité des cliniciens, le vécu subjectif de patients, les réponses aux traitements psychopharmacologiques ?

Les nombreuses études et propositions de critères diagnostiques faites ces dernières années dans la littérature attestent de cette difficulté.

De plus, on est en droit de se demander, à l'instar de H. S. Akiskal et de son groupe, dans quelle mesure le tempérament de base des patients ne joue pas un rôle peut-être prépondérant dans l'expression des symptômes lors des épisodes thymiques aigus. Cette conception permettrait de donner une explication étiologique à l'intrication des symptômes et on pourrait alors suivre l'hypothèse de l'auteur que l'intrication des symptômes dépressifs, maniaques et mixtes est partiellement due au tempérament de base des patients non investigué dans la présente étude.

Ces données préliminaires nous invitent à beaucoup de prudence quant aux options à mettre en place.

La dimension dysphorique dont l'existence a été postulée par le groupe genevois semble bien être une troisième dimension de l'humeur indépendante présente non seulement dans les catégories mixtes mais également à minima dans les catégories dépressives et maniaques pour les raisons évoquées plus haut. Ceci rejoint la proposition faite par le groupe de Berner (31-32) d'inclure une troisième dimension de l'humeur et ne semble pas correspondre à la proposition de Krasuski (35) pour qui la dimension dysphorique est uniquement présente dans les présentations mixtes. Elle s'exprime par les symptômes retenus à l'IGSAM. La limitation principale que l'on peut faire à ces impressions préliminaires concernant cette dimension de l'humeur est que de nombreux symptômes ne sont pas spécifiques. Les idées de persécution se retrouvent dans d'autres

dimensions de l'humeur comme la manie et la dépression. La labilité thymique existe également chez les patients présentant un trouble bipolaire à cycle ultra-rapide. Les personnes souffrant de troubles de la personnalité de type borderline présentent également une labilité thymique et une impulsivité. Les résultats concernant la sensibilité au bruit et à la lumière pourraient faire penser que ces deux items sont plus sensibles pour la dysphorie.

6.2. Problèmes liés aux instruments

Concernant les problèmes pratiques liés à l'utilisation des instruments de diagnostic (le M.I.N.I.) et d'évaluation quantitative (l'IGSAM), on peut dire qu'ils ont montré leur efficacité à poser un diagnostic et à récolter les symptômes thymiques. Ils nécessitent cependant de la part des patients une bonne maîtrise du français. Les seules réserves que l'on peut émettre concernant la passation sont celles découlant de la nature même de la pathologie investiguée. Pour le groupe dépressif, la passation ne pose aucun problème particulier. Pour le groupe maniaque, l'aspect ludique de la symptomatologie, la distractibilité et l'agitation psychomotrice peuvent poser des problèmes de passation et parfois de compréhension. Pour les groupes mixtes, c'est surtout l'irritabilité et la dimension persécutoire qui peuvent poser des problèmes surtout lorsque certaines questions sont longues et parfois répétitives. La difficulté majeure rencontrée pour ces 50 premiers patients est l'écart qu'il peut exister entre l'impression clinique de ceux qui font passer les instruments et principalement le M.I.N.I. et le vécu qu'ont les patients de leur pathologie. Cela s'est surtout vérifié pour les patients maniaques et dysphoriques. Le M.I.N.I. est un entretien structuré centré sur le patient et son vécu. Afin de standardiser et d'homogénéiser les réponses, il n'y a pas de place pour l'impression clinique subjective. Il a pu arriver que l'écart entre le diagnostic retenu au M.I.N.I. et l'impression diagnostique soit importante. Par exemple, un patient diagnostiqué au

M.I.N.I. comme maniaque pouvait donner l'impression cliniquement d'avoir des éléments dysphoriques et/ou dépressifs mais répondre systématiquement non aux questions concernant ces catégories diagnostiques. Lors de telles situations, nous avons toujours retenu le diagnostic qui ressortait au M.I.N.I. Il est évident que nous nous sommes réservé la possibilité d'éliminer purement et simplement les patients pour lesquels nous pensions que le caractère inadéquat des réponses correspondait à un refus ou une impossibilité de collaborer. Au vu des résultats et surtout de la présence, par moment importante, des trois dimensions de l'humeur dans chaque catégorie diagnostique, on peut se demander si cet écart n'a pas joué un rôle et s'il n'était pas nécessaire de pondérer différemment le vécu subjectif du patient et l'impression clinique lors de la passation du questionnaire.

De plus, nous avons pu observer que certains patients bipolaires qui avaient une connaissance approfondie de leur maladie, principalement par le biais des groupes de psychoéducation, pouvaient répondre sciemment de façon biaisée aux questions du M.I.N.I. modifié craignant principalement les conséquences pharmacologiques que pouvaient engendrer une catégorisation maniaque, dépressive ou mixte. Ces patients ont été exclus de l'étude chaque fois que l'évaluateur a estimé que des réponses jugées non valides étaient déterminantes pour la décision diagnostique.

6.3. Les sous-groupes diagnostiques

Pour les patients dépressifs, on constate que les items de la dépression n'ont pas une moyenne élevée. Nous avons déjà discuté les biais de sélection qui peuvent expliquer ce fait. Il semble également probable que dans une population de patients hospitalisés, la comorbidité avec les troubles graves de la personnalité serait importante. Dans ce contexte, on pourrait postuler qu'il existe dans une population présentant cette comorbidité, une réactivité très variable de l'humeur pouvant influencer la cotation

des symptômes dépressifs. Il est également possible que ce type de patients ait un vécu particulièrement douloureux de leur dépression. L'écart qui a pu exister entre le M.I.N.I. où ils répondaient positivement à tous les items de la dépression (ce qui correspond à un EDM sévère) et l'IGSAM où les cotations étaient modérées pourrait aller dans ce sens. L'item concernant l'anxiété psychique cote de façon élevée pour cette catégorie.

Ce résultat corrobore les données de la littérature concernant la comorbidité entre les troubles dépressifs et anxieux.

Nous avons déjà discuté l'intrication des symptômes dépressifs, maniaques et mixtes. Concernant la manie, l'intérêt sexuel cote particulièrement haut.

Aucune donnée de la littérature à notre connaissance ne permet de confirmer que, parmi les symptômes maniaques, celui-ci est surreprésenté dans ce type de situation.

Pour les patients maniaques, on observe une faible moyenne pour l'anxiété que l'on retrouve également dans les données de la littérature.

L'intrication de symptômes dépressifs et maniaques est présente dans ce sous-groupe. Elle correspond aux données de la littérature (8) qui relèvent que les présentations purement euphoriques sont l'exception et semble prédominer chez les hommes. On note que l'item difficulté de concentration cote de façon particulièrement importante. On peut faire l'hypothèse d'une véritable difficulté cognitive de concentration comme elle existe dans les états dépressifs mais l'hypothèse la plus probable expliquant ce résultat est que la distractibilité maniaque entraîne une difficulté de concentration. La difficulté à différencier la distractibilité et la difficulté de concentration a déjà été soulevée par Krasuski (35) qui insiste également sur la difficulté que le clinicien peut avoir à faire la différence. Il faut toutefois noter que nous avons postulé, dans le M.I.N.I. mixte Genève que cette différence pouvait être faite.

Pour les patients présentant un épisode mixte type II D, on observe que la moyenne des items dépressifs cote de façon plus élevée que pour les états dépressifs purs. On peut faire l'hypothèse que l'énergie et la réactivité liées à la dimension dysphorique qui est plus importante dans cette catégorie, majorent la souffrance que les patients ont en relation avec leur dépression. Dans ce contexte, on observe que les idées suicidaires cotent de façon plus élevée dans cette catégorie sans être statistiquement significatif. On retrouve cette donnée dans la littérature (11-12-13).

Cette catégorie est celle où la dimension dysphorique et plus particulièrement les items tension interne et irritabilité sont les plus importants. Cet élément me semble plaider en faveur de l'existence d'une catégorie mixte distincte. Ceci non seulement du point de vue nosologique mais également pronostique (risque suicidaire) et thérapeutique. C'est la catégorisation et donc les limites de cette entité clinique qui posent des difficultés.

Les autres catégories ne présentent pas d'éléments particuliers et pour plusieurs d'entre elles, ont trop peu de patients pour qu'une quelconque discussion puisse avoir lieu.

7. Conclusion

La récolte des données des 50 premiers patients a confirmé la faisabilité d'une telle étude à Genève. Les seules restrictions qui ont pu être faites concernent les difficultés de passation, principalement du M.I.N.I. chez les patients fortement maniaques ou dysphoriques. L'écart entre le tableau clinique et le vécu subjectif des patients a également posé par moment des problèmes.

Il semble que les données préliminaires attestent fortement de l'existence d'une dimension dysphorique de l'humeur. Concernant la catégorisation proposée par le groupe du Dr G. Bertschy, les biais de sélection présentés semblent jouer un rôle important et il est pour l'instant difficile de dire si les nouveaux critères diagnostiques permettront d'appréhender plus finement les états mixtes. Il y a toutefois des différences

lors de la comparaison des items qui semblent indiquer qu'il existe bien un groupe de patients mixtes dépressifs différents des patients dépressifs non mixtes. Il semble que les différences portent surtout sur les items irritabilité, tension interne, sensibilité à la lumière, impulsivité, labilité émotionnelle et dans une moindre mesure idées suicidaire et sensibilité au bruit. L'analyse factorielle permettra de trancher en partie ces interrogations.

8. Bibliographie

1. Dayer A, Aubry J-M, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. A theoretical reappraisal of mixed states : dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disorders* 2000 ; 2 (4) : 316-324.
2. M.-L. Bourgeois, H. Verdoux. *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Pp 71-82. Masson. Paris 1995.
3. M. Marneros. Origin and development of concept of bipolar mixed states. *Journal of affective disorders* 2001 ; 67 : 229-240.
4. E. Kraepelin. *Psychiatrie*. J. A. Barth. Leipzig 1920.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM III-R*. Washington 1987.
6. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification internationale des maladies-CIM 10 / ICD 10*. Trad. Française Masson. Paris 1993.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM IV*. Washington 1994.
8. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed state. *The psychiatric clinics of North America* 1999 ; vol. 22 (3) : 535-546.
9. Krasuski JS, Janicak PhG. Mixed states : Issues of terminology and conceptualisation. *Psychiatric Annals* 1994 ; 24 : 269-277.
10. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry* 1992 ; 149 : 1633-1644.
11. Dilsaever SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Krajewski KS. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *American Journal of Psychiatry* 1994 ; 151 : 1312-1315.

12. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorders. *American Journal of psychiatry* 1996 ; 153 : 674-676.
13. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *American Journal of psychiatry* 1998 ; 155 :1753-1755.
14. Himmelhoch JM, Garfinkel ME. Mixed mania : diagnosis and treatment. *Psychopharmacology Bulletin* 1986 ; 22 : 613-620.
15. McElroy SL, Keck PE Jr. Mood disorders : rapid cycling, in *Current Psychiatric Therapy*. Saunders, Orlando, 1992.
16. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders : diagnostic, characterologic, pharmacologic aspects. *Psychiatrics Annals* 1987 ; 17 : 32-37.
17. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic depressive Illness*. Oxford University Press. New-York 1990.
18. Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh HS. Testing definition of dysphoric mania and hypomania : prevalence , clinical characteristics and inter-episode stability. *Journal of affective disorders* 1994 ; 32 : 201-211.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology , Neurosurgery and Psychiatry* 1960 ; 23 : 56-62.
20. 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. *Journal of affective disorders* 1993 ; 28 : 81-89.
21. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostics criteria for a selected group of functional disorders. *New-York State Psychiatric Institute Biometrics Inst. New-York* 1978.
22. Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for affective disorders and schizophrenia*. New-York State Psychiatric Institute Biometrics Inst. New-York 1978.

23. Murphy DL, Pichar D, Alterman I. Methods for the quantitative assessment of depressive and manic behavior. In : E I Burdoch, Sudilovsky A, Gershon S. Quantitative techniques for the evaluation of the behavior of psychiatric patients. Marcel Dekker. New-York 1982.
24. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, Rossi G, Cassano GB. Clinical subtypes of bipolar mixed states : Validating a broader European definition in 143 cases. *Journal of affective disorders* 1997 ; 43 : 169-180.
25. Berner P, Gabriel E, Katschnig H, Kieffer W, Koehler K, Lenz G, Simhandl C. Diagnostic criteria for schizophrenic and affective psychoses. World Psychiatric Association. Vienna 1983.
26. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin J-M, Sechter D, Allilaire JF, Lancrenon S, Fraud J-Ph, Châtenet-Duchêne L. Gender, temperament and the clinical picture in dysphoric mixed mania : findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of affective disorders* 1998 ; 50 : 175-186.
27. Perugi G, Maremmani I, Toni C, Madaro D, Mata B, Akiskal HS. The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatry research* 2001 ; 101 : 249-258.
28. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *Journal of affective disorders* 1998 ; 50 : 187-201.
29. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *The Psychiatric clinics of North America* 1999 ; 22 : 547-564.
30. Benazzi F. Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients. *Comprehensive Psychiatry* 2001 ; 42 (2) : 139-143.
31. Berner P, Musalek M, Walter H. Psychopathological concepts of dysphoria. *Psychopathology* 1987 ; 20 : 93-100.
32. Musalek M, Lesch OM, Kieffer W. Dysphoric states in the course of manic-depressive illness. *Psychopathology* 1987 ; 20 : 107-114.

33. Maggini C, Salvatore P, Gerhard A, Migone P. Psychopathology of stable and unstable mixed states : a historical view. *Comprehensive Psychiatry* 2000 ; 41 (2) : 77-82.
34. Snaith RP, Taylor CM. Irritability : definition, assessment and associated factors. *British Journal of Psychiatry* 1985 ; 147 : 127-136.
35. Krasuski JS, Janicak PhG. Mixed states : current and alternate diagnostic models. *Psychiatric Annals* 1994 ; 24 : 371-379.
36. Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Archives of General Psychiatry* 1998 ; 55 : 27-32.
37. Dilsaever SC, Chen RY, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania : evidence for distinct depressed, dysphoric and euphoric presentation. *American Journal of Psychiatry* 1999 ; 156 : 426-430.
38. Bryant FB , Yarnold PR. Principal components analysis and exploratory and confirmatory factor analysis. In Grimm LB & Yarnold PR (Eds), *Reading and understanding multivariate statistics* (pp. 99-136). Washington DC : APA Press, 1995.
39. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baher R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) : the development and validation of a structured diagnostic Psychiatric interview for DSM IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998 ; 59 (Suppl. 20) : 22-33.
40. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1978 ; 271 (Suppl) : 5-27.
41. Altman EG, Hedeker DR, Janicak PG, Peterson JL, Davis JM. The clinician-administred rating scale for mania (CARS-M) : developpment, reliability and validity. *Biological Psychiatry* 1994 ; 36 : 124-134.