**Trouble bipolaire et trouble dysphorique prémenstruel : l'énigme de la comorbidité**

**Bipolar Disorder and Premenstrual Dysphoric Disorder:**

**Comorbidity Conundrum**

Cet article traite les difficultés liées à l'établissement d'un diagnostic de trouble dysphorique prémenstruel (TDPM) chez les femmes atteintes de trouble bipolaire (TB). La différenciation entre l'exacerbation prémenstruelle d'un trouble sous-jacent par rapport à la comorbidité du TDPM avec un trouble sous-jacent (traité ou non traité) est difficile pour les cliniciens et les patients.

Cinq études observationnelles répondaient aux critères d'inclusion des auteurs dans leur revue systématique ; 1 était prospective, 2 étaient transversales, 1 était une étude cas-témoins et 1 était une cohorte rétrospective.

Le diagnostic de MB a été déterminé dans chaque étude par un entretien clinique structuré. Le diagnostic de TDPM a été confirmé par un entretien semi-structuré des symptômes du TDPM dans 3 études et par un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes du TDPM dans 2 études.

Les auteurs rapportent que la proportion de femmes atteintes de TB qui ont signalé des symptômes compatibles avec un diagnostic de TDP variait de 27 % à 76 %. La proportion de femmes atteintes de TDPM avec un diagnostic de TB variait de 10 % à 45 %.

L'une des études excluait les sujets sous contraceptifs oraux (CO), une des études a rapporté que près de la moitié des sujets prenaient des CO, et 3 des 5 études n'ont pas recueilli ou rapporté d'informations sur l'utilisation des CO.

Les auteurs soulignent que le TDPM tel que défini dans chacune des 5 études est un diagnostic provisoire car aucune des femmes atteintes de TDPM n'avait évalué leurs symptômes de manière prospective pendant 2 cycles menstruels, ce que le DSM-5 exige pour la confirmation d'un diagnostic de TDPM.

Les rapports rétrospectifs de TDPM conduisent généralement à sa surestimation en raison de l'attribution erronée de symptômes prémenstruels exacerbés d'un trouble sous-jacent en tant que syndrome prémenstruel (SPM) ou TDPM.

Les critères du DSM-5 PMDD stipulent que "la perturbation n'est pas simplement une exacerbation des symptômes d'un autre trouble".

Le DSM-5 stipule en outre que le TDPM « peut être considéré en plus du diagnostic d'un autre trouble mental ou physique si l'individu présente des symptômes et des changements de niveau de fonctionnement qui sont caractéristiques du TDPM et nettement différents des symptômes ressentis dans le cadre du désordre en cours.

Il est particulièrement difficile de différencier le TDPM et les troubles dépressifs en raison du chevauchement de nombreux symptômes de chaque trouble. Il y a moins de symptômes qui se chevauchent entre le TDPM et la manie ou l'hypomanie, mais l'irritabilité, les sautes d'humeur, la colère et le sentiment de perte de contrôle sont des symptômes qui peuvent se chevaucher.

Ainsi, pour que le TDPM soit comorbide avec la TB, cinq symptômes distincts supplémentaires du TDPM doivent être significatifs pendant la phase lutéale avec une amélioration de la phase folliculaire.

L'absence d'évaluations quotidiennes chez les femmes décrites dans cette revue systématique conduit à l'incapacité de démontrer une semaine relativement sans symptômes pendant la phase folliculaire et à l'incapacité de préciser si les femmes avaient des symptômes persistants de MB qui étaient exacerbés avant la menstruation ou si leurs symptômes prémenstruels étaient différents des symptômes de leur TB sous-jacente.

 Il existe de nombreux troubles et symptômes psychiatriques qui sont signalés comme étant plus prononcée pendant la phase lutéale, tels la dépression, l'anxiété, les attaques de panique, le trouble obsessionnel-compulsif, les souvenirs intrusifs dans le trouble de stress post-traumatique, la psychose, la colère et l'agressivité réactive dans le trouble de la personnalité limite, la frénésie alimentaire, la toxicomanie et la suicidalité.

Il serait bénéfique pour différencier le TDPM d'être comorbide avec un autre trouble par rapport à l'exacerbation prémenstruelle d'un trouble sous-jacent si de futures études évalueraient également les symptômes du trouble sous-jacent par le biais d'évaluations quotidiennes des symptômes au cours des phases du cycle menstruel.

Un exemple est l'échelle des symptômes prémenstruels et de l'humeur de McMaster, qui est un formulaire d'évaluation qui évalue quotidiennement les symptômes du TDPM et la gravité des symptômes de dépression et de manie.

Si les évaluations prospectives des symptômes indiquent la présence d'un trouble sous-jacent non traité ou partiellement traité, le traitement du trouble sous-jacent doit être abordé en premier.

 Idéalement, les évaluations des symptômes du TDPM seraient répétées une fois qu'une femme aurait atteint un contrôle maximal des symptômes de son trouble sous-jacent avec un traitement.

Plusieurs revues précédentes ont rapporté qu'un sous-ensemble de femmes atteintes de TB présente une exacerbation des symptômes dépressifs, maniaques ou hypomaniaques avec des étapes du cycle menstruel. Il a été proposé que l'expression des symptômes bipolaires varie en raison de la sensibilité aux fluctuations hormonales normales du cycle menstruel.

Des études ont suggéré que les femmes atteintes à la fois de TB et de TDPM auto-déclaré ont un fardeau de maladie accru et une trajectoire de maladie plus faible par rapport aux TB seules. Ceux-ci incluent l'apparition plus précoce de BD, un plus grand nombre d'épisodes d'humeur, un cycle plus rapide, plus de comorbidités psychiatriques et une intolérance accrue aux CO.

Il a récemment été rapporté que des femmes atteintes à la fois de TB et de TDPM confirmé de manière prospective présentaient une structure cérébrale altérée et une fonction et des rythmes biologiques plus perturbés que les femmes avec un trouble seul ou des témoins sains. Les altérations neurobiologiques additives du TB comorbide et du TDPM confirmé de manière prospective peuvent entraîner une augmentation du fardeau de la maladie et une trajectoire de maladie plus médiocre.

Bien que la physiopathologie du TDPM n'ait pas été entièrement élucidée, une dérégulation de la sérotonine et une sensibilité altérée aux fluctuations des neurostéroïdes ont été impliquées. Une diminution de la sensibilité à l'allopregnanolone (ALLO) et une réponse anxiogène paradoxale à l'ALLO dans la phase lutéale ont été suggérées.

Les options de traitement de première intention sont les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (ISRS), administrés en cycle complet, en demi-cycle ou pendant les jours lutéaux symptomatiques uniquement.

Le traitement de deuxième intention est la suppression des fluctuations hormonales du cycle menstruel, le plus souvent avec des CO. Des essais de preuve de concept ont suggéré une réduction de l'anxiété et de la dépression prémenstruelle avec le dutastéride (inhibiteur de la 5α-réductase qui bloque la conversion de la progestérone en ALLO) et l'ulipristal (modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone).

Une étude récente a rapporté un bénéfice avec la phase lutéale de sepranolone (un récepteur GABAA antagoniste stéroïdien modulant).

 Comme examiné, des études récentes suggèrent l'efficacité de 2 semaines de zuranolone (récepteur stéroïde GABAA neuroactif oral expérimental modulateur allostérique positif) dans le trouble dépressif majeur et la dépression post-partum.

Le traitement du TB implique généralement des thymorégulateurs et des antipsychotiques.

Pour l'exacerbation prémenstruelle des symptômes bipolaires, la dose du médicament utilisé pour le TB pourrait théoriquement être augmentée ("boosting up") pendant les jours d'exacerbation des symptômes, ou pourrait être augmentée tout au long du cycle menstruel, mais aucune de ces options n'a été étudiée.

Une étude a rapporté l'utilisation potentielle de la lamotrigine et des CO pour réduire l'augmentation des symptômes bipolaires liée au cycle menstruel.

Pour les symptômes du TDPM qui se superposent aux symptômes bipolaires traités, il est peu probable que l'augmentation de la dose du thymorégulateur ou de l’antipsychotique soit bénéfique pour les symptômes du TDPM.

Le risque que les médicaments antidépresseurs précipitent les symptômes maniaques chez une femme atteinte de TB doit être pris en compte, et l'administration d'un ISRS en phase lutéale (2 semaines lutéales ou « dosage pulsé » les jours symptomatiques uniquement) pourrait être envisagée avec une surveillance clinique étroite.

Les cliniciens pourraient envisager d'ajouter un CO aux stabilisateurs de l'humeur chez les femmes atteintes de TB, bien qu'il existe un risque d'interactions médicamenteuses et d'intolérance possible aux CO. Il peut également y avoir un rôle pour les traitements non pharmacologiques avec une certains efficacité établie pour le TDPM tels que les changements alimentaires, l’exercice, le calcium, le gattilier et la thérapie cognitivo-comportementale.

Cette identifie de nombreuses questions à explorer dans les études futures. Il semble possible que la TB comorbide et le TDPM confirmé de manière prospective puissent définir un phénotype spécifique de TB avec une charge de morbidité accrue, des anomalies neurobiologiques et un éventuel traitement différentiel indiqué.

Une fois que l'exacerbation prémenstruelle du trouble sous-jacent est traitée, la présence ou l'absence de symptômes distincts du TDPM superposés peut être mieux identifiée.

Au fur et à mesure que la prévalence de l'exacerbation prémenstruelle des troubles psychiatriques devient mieux définie, des recommandations de traitement peuvent suivre, qui peuvent être distinctes des traitements recommandés pour le TDPM.

En fin de compte, un spécificateur prémenstruel ou périmenstruel dans le DSM pour les troubles psychiatriques avec exacerbation prémenstruelle serait utile.

**Dr OUHAMOU Mina**

**Résidente en psychiatrie**

**CHU Agadir**

**Novembre 2022**