

TROUBLE BIPOLAIRE ET TROUBLE DES CONDUITES ALIMENTAIRES : QUELS LIENS ?

O. AMAMI *, J. ALOULOU*, A. HACHICHA*, M. SIALA*, L. ARIBI *

Service de psychiatrie B CHU Hédi Chaker -Sfax

RESUME

Les études sont disparates quand aux rapports du trouble bipolaire avec les troubles des conduites alimentaires : simple comorbidité ou similarités cliniques sous-tendues par des soubassements biologiques et génétiques communs et posant des difficultés diagnostiques.

Dans ce travail, nous nous proposons, à travers une revue de la littérature, de décrire quelques données épidémiologiques biologiques et génétiques de cette association.

Nous discuterons aussi les similarités phénoménologiques entre les deux troubles et les implications thérapeutiques qui en découlent.

SUMMARY

The studies are disparate when the relations of bipolar disorder and eating disorders: is it a simple comorbidity or is there clinical similarities supported by common biological and genetic bases. We propose, through a literature review, to describe some epidemiological, biological and genetic aspects of this association. We will also discuss the phenomenological similarities between the two disorders and deduce therapeutic implications.

I- INTRODUCTION

L'association du trouble bipolaire (TBP) avec le trouble des conduites alimentaires (TCA) n'est pas exceptionnelle en pratique clinique quotidienne. Elle a été discutée par plusieurs auteurs (1) : Kraepelin a postulé que l'anorexie mentale (AM) serait une version modifiée d'un trouble affectif primaire. Cautewell a évoqué le fait que les troubles des conduites alimentaires seraient des équivalents dépressifs, expression d'un trouble primaire de l'humeur.

Sur un plan nosographique, c'est surtout les symptômes dysorexiques appartenant au tableau dépressif ou maniaque, qui permettent de jeter le pont entre bipolarité et trouble des conduites alimentaires.

Nous nous proposons dans ce travail de faire une mise au point sur l'association des troubles bipolaires de l'humeur et des troubles des conduites alimentaires à travers l'étude des aspects épidémiologiques, biologiques et génétiques de cette association.

Nous discuterons aussi les similarités phénoménologiques entre les deux troubles ainsi que les implications cliniques et thérapeutiques.

II- EPIDEMIOLOGIE

Schématiquement, on peut différencier les études évaluant la fréquence des troubles des conduites alimentaires dans une population de patients de bipolaires, de celles évaluant la prévalence des

troubles bipolaires dans une population de patients présentant des troubles des conduites alimentaires.

1-Prévalence des troubles des conduites alimentaires dans la population de bipolaire :

Wittchen (2), en se basant sur les critères du DSM IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux dans sa 4^{ème} révision), a mené une enquête en population générale sur 2548 adolescents âgés de 14-24 ans. L'hypomanie a été retrouvée dans 1.8% des cas, tandis que la manie a été diagnostiquée dans 2.1% des cas. Un troubles des conduites alimentaires comorbide a été retrouvé dans ces deux sous groupes avec des taux respectifs de 8.6% et 7.9%.

Angst (3), en vu d'étudier les comorbidités associées à l'hypomanie, a mené une enquête en population générale sur 4547 sujets et a mis en évidence un taux de troubles des conduites alimentaires plus élevé dans le sous groupe d'hypomanie que dans le groupe de patients atteints de dépression ou le groupe témoin. En effet ce taux est estimé à 12.8% dans l'hypomanie et 14.3% dans la manie versus 10.8% dans la dépression et 4.7% dans le groupe témoin.

Mcqueen et al. (4) dans une étude menée sur 139 sujets ayant un trouble bipolaire de l'humeur type I ou typeII a révélé une comorbidité aux troubles des conduites alimentaires à 15% avec une boulimie estimée au double de l'anorexie. Selon l'étude de Vitea et al. (5) portée sur 129 patients ayant un

trouble bipolaire de l'humeur type I, 2.3% présentaient une boulimie comorbide. Il se reflète ainsi une forte corrélation entre trouble bipolaire et boulimie.

2- Prévalence du trouble bipolaire dans une population de patients présentant un trouble des conduites alimentaires :

Tous les troubles de l'humeur, particulièrement le trouble bipolaire, ont des fréquences qui apparaissent plus élevées chez les sujets souffrant de troubles des conduites alimentaires qu'en population générale.

L'étude nationale de comorbidité (NCS) (6), a estimé la fréquence du trouble bipolaire à 1.7% chez les patients présentant un trouble des conduites alimentaires. De même la prévalence globale des troubles de l'humeur chez les sujets anorexiques semble être deux fois plus supérieure à celle observée dans la population générale, soit environ 23.9%. (7).

Hudson et al. (8), dans une étude sur un groupe de 130 patients répondant aux critères de troubles des conduites alimentaires, ont évalué la fréquence des troubles bipolaires à 5.4%.

De même Simpson et al. (9) en examinant l'association entre troubles affectifs et troubles des conduites alimentaires sur un échantillon de 22 patientes, trouvent des résultats éloquentes : 59% des patients bipolaires II et 5% de bipolaires I. Cette fréquence élevée de trouble bipolaire II pourrait s'expliquer par un biais de sélection.

Dans une étude menée par Iwasaki et al. (10) sur 171 patients atteints de troubles des conduites alimentaires, la prévalence de survenue de trouble bipolaire II chez les patients atteints d'une anorexie mentale a été estimée à 6% et celle chez les sujets ayant une boulimie est de 3%.

Au total, le résultat des différentes études épidémiologiques tendent à montrer que même si les prévalences diffèrent d'une étude à une autre, l'association trouble des conduites alimentaires et trouble bipolaire a une réalité épidémiologique indubitable et en particulier l'association trouble des conduites alimentaires et trouble bipolaire type II.

III- ANTECEDENTS FAMILIAUX

L'association entre troubles des conduites alimentaires et trouble bipolaire peut être abordée sous l'angle des études des antécédents familiaux. Les données de la littérature concernent avant tout l'étude des antécédents familiaux des troubles de l'humeur chez des patients présentant des troubles des conduites alimentaires.

Cependant, on note l'absence d'études reposant sur la stratégie inverse.

Six études ont évalué la survenue de trouble bipolaire chez les apparentés de patients atteints de troubles des conduites alimentaires. Trois d'entre elles ont mis en évidence un taux significativement élevé de trouble bipolaire chez les apparentés de patients ayant une anorexie mentale (11,12) ou une boulimie (13) par rapport au groupe témoin. Les trois autres études ont mis en évidence un taux élevé de troubles dépressifs chez les apparentés de patients présentant un troubles des conduites alimentaires. (14, 15,16).

De plus, les études d'adoption et de jumeaux ont montré que les facteurs d'hérédité contribuent de façon considérable aux similarités des troubles bipolaires et des troubles des conduites alimentaires (17,18).

Ainsi, les données de la littérature mettent en exergue une augmentation du risque de trouble bipolaire chez les apparentés de patients présentant un troubles des conduites alimentaires plus particulièrement de type boulimique.

Cependant, d'autres études prenant en considération les formes subsyndromiques des deux troubles devraient avoir lieu.

IV- APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES

a-La sérotonine :

La question d'un possible lien entre troubles des conduites alimentaires et activité sérotoninergique a été soulevée par plusieurs études.

Une diminution de la concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) en acide hydroxyindolacétique (5-HIAA), inversement proportionnelle à la fréquence des crises de vomissements, et une altération de la réponse à l'épreuve de stimulation sérotoninergique ont été observées chez les patients souffrant de boulimie. En rémission, les épreuves provoquent au contraire un accroissement de la concentration en 5-HIAA dans le LCR.

Les données relatives au métabolisme de la sérotonine indiquent une association entre concentration basse en 5-HIAA et impulsivité - agressivité. (19).

L'imagerie médicale des régions corticales et sous corticales, suggère également l'existence d'anomalies du circuit sérotoninergique dans le cortex fronto-orbital qui persiste après rémission des troubles des conduites alimentaires. (20).

La dépression, pouvant faire partie du tableau du trouble bipolaire, a fait l'objet de plusieurs recherches neurobiologiques ayant révélé des

résultats similaires et ont mis en évidence en altération du système sérotoninergique chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. (21)

Cependant, très peu d'études se sont intéressées à l'implication de l'altération du fonctionnement sérotoninergique dans la physiopathologie du trouble bipolaire.

Quelques auteurs (22) ont constaté une diminution du taux de sérotonine et de 5-HIAA mesurés dans le tissu cérébral en post mortem des patients bipolaires.

Certaines études explorant quelques systèmes neurobiologiques ont avancé une éventuelle anomalie au niveau du système central sérotoninergique dans le trouble bipolaire et les troubles des conduites alimentaires (23).

b-L'acide gamma-amino-butérique (GABA) :

Le rôle du GABA dans les troubles de l'humeur a été évoqué devant la constatation de l'efficacité de l'acide valproïque dans la manie.

Petty a affirmé que la baisse du GABA plasmatique est un trait marqueur du trouble bipolaire. (24)

Dans leur étude Gener et Hare (25), n'ont noté aucune différence du taux du GABA dans le LCR entre patients maniaques, anorexiques et le groupe témoin.

c- Le cortisol :

Dans une étude, s'intéressant au taux du cortisol dans le LCR de patients bipolaires d'une part, et de patients anorexiques d'autre part, une augmentation du taux du cortisol a été démontrée (26).

Il apparaît ainsi que les différentes études neurobiologiques n'ont pas réussi à pouvoir discriminer entre trouble bipolaire et trouble des conduites alimentaires.

Cet échec indiquerait que les paramètres étudiés ne seraient pas spécifiques, d'autant que ces troubles mentaux sont complexes, et suggéreraient des recherches sur la leptine et les neuropeptides chez les sujets bipolaires, mais aussi sur les marqueurs génétiques qui apparaissent dans les troubles des conduites alimentaires.

V- LES SIMILARITES PHENOMENOLOGIQUES ENTRE LE TROUBLE BIPOLAIRE ET LE TROUBLE DES CONDUITES ALIMENTAIRES

A-Les perturbations de l'appétit et du poids en tant que symptômes du trouble bipolaire :

Les perturbations de l'appétit et du poids constituent les principaux symptômes du trouble des conduites alimentaires.

Certains auteurs suggèrent que certains cas d'anorexie mentale pourraient être une variante des

troubles de l'humeur atypiques apparaissant chez une adolescente à une époque de sa vie où l'image du corps revêt une importance particulière. (27)

De même, la dépression atypique a des caractéristiques sémiologiques bien particulières avec hypersomnie et augmentation de l'appétit avec prise de poids, pouvant s'assimiler à une forme d'hyperphagie boulimique.

Les données actuelles de la littérature tendent à montrer que les patients souffrant de dépression atypique passent par des phases hypomaniaques qui s'incluent très probablement dans le spectre d'un trouble bipolaire type II.

B- La labilité de l'humeur, la cyclicité et la mixité en tant que symptômes des troubles des conduites alimentaires :

De nombreuses études ont retrouvé des taux élevés de symptômes dépressifs et de bipolarité chez les boulimiques et les anorexiques.

Kron et al. (28) ont évalué dans une étude rétrospective portant sur 33 patients anorexiques une caractéristique paradoxale qui est l'hyperactivité durant la phase aiguë de perte de poids : 76% des patients étaient hyperactifs avant et durant l'hospitalisation, 84% se décrivaient comme étant hyperactifs même avant la période de restriction alimentaire et de perte de poids. En plus, plusieurs patients anorexiques passeraient par des périodes d'agitation et d'insomnie.

Casper (29), et à travers une description historique de l'anorexie, a retrouvé plusieurs symptômes thymiques tels que : l'euphorie, le désintérêt et l'activation comportementale considérée comme la dimension nucléaire de la manie.

C- Impulsivité, compulsion comme caractéristiques communes du trouble des conduites alimentaires et du trouble bipolaire :

Certaines études ont montré que les patients bipolaires sont impulsifs même en période de rémission, et qu'il existe une comorbidité importante entre le trouble bipolaire et les autres troubles psychiatriques caractérisés par une impulsivité tel que l'abus de substance et le trouble hyperactivité avec déficit de l'attention. (30,31).

Parmi les patients présentant un trouble des conduites alimentaires, ceux ayant une hyperphagie boulimique ont un taux plus important de comportements impulsifs et une comorbidité plus fréquente avec l'abus de substance et le trouble de la personnalité type B, que les anorexiques. (32)

Le trouble bipolaire est aussi apparenté au trouble obsessionnel et compulsif (TOC).

Dans l'étude de Chen et al. (Epidemiologic Catchment Area) (33), les patients bipolaires ont un

risque plus important de développer un TOC que ceux ne présentant pas un trouble de l'humeur.

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que les troubles des conduites alimentaires, notamment l'anorexie mentale et la boulimie, seraient une forme de TOC.

Rosenthal et al. (34), par exemple, assimilent la crise boulimique et les vomissements provoqués comme un rituel de type obsession-compulsion. La séquence de comportements alimentaires pathologiques ne serait qu'un rituel visant à contrôler l'anxiété, comme le sont souvent les vérificateurs et les laveurs multiples.

Au total, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires partagent plusieurs similarités phénoménologiques en ce qui concerne le comportement alimentaire, le poids, l'humeur et le contrôle de l'activité et des impulsions.

VI- EVOLUTION

Plusieurs auteurs ont mis l'accent sur les similarités dans le début et l'évolution du trouble bipolaire ainsi que dans ceux du trouble des conduites alimentaires.

Chacun des deux troubles débute généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte (23). Certaines études (9), ont suggéré d'étudier la chronologie d'apparition des deux troubles, alimentaire et bipolaire, afin de mettre en évidence, si l'on peut, une relation chronologique univoque dans le sens trouble des conduites alimentaires puis le trouble bipolaire ou éventuellement dans le sens inverse. Mais, à l'heure actuelle, les données de la littérature sont insuffisantes pour répondre à la question de chronologie.

L'évolution des troubles des conduites alimentaires, tout comme le trouble bipolaire, peut être phasique ou cyclique. De même ; les patients ayant un trouble des conduites alimentaires, tout comme le trouble bipolaire II, tendent au cours de l'évolution à migrer parmi les diagnostics différentiels. (23). De plus, l'évolution à long terme des troubles bipolaires I, II, de l'anorexie et de la boulimie est souvent caractérisée par une prédominance des symptômes dépressifs.

Finalement, comme le trouble bipolaire, l'anorexie mentale est associée à une mortalité élevée par suicide.

VII- IMPLICATIONS CONCEPTUELLES

Les données épidémiologiques de comorbidité clinique, déjà vues, indiquent qu'il existe une relation entre le trouble des conduites alimentaires et le trouble bipolaire .

Cette comorbidité pourrait être expliquée par au moins trois modèles conceptuels hypothétiques.

1^{er} modèle :

Dans ce modèle, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires seraient deux entités différentes sur le plan physiopathologique, qui se chevauchent par hasard, mais avec une fréquence considérable parce que tous les deux sont fréquents en les considérant dans leurs formes subsyndromiques.

Ce modèle est appuyé, en partie, par une distribution différente selon le sexe dans les deux troubles (32), et par le fait que les traitements efficaces dans la manie (valproate, antipsychotiques atypiques) peuvent induire ou aggraver l'hyperphagie boulimique (35).

Cependant, ce modèle n'est pas soutenu par les études épidémiologiques et familiales qui montrent un taux élevé de trouble de l'humeur et plus particulièrement de trouble bipolaire dans les familles de sujets anorexiques ou boulimiques.

2^{ème} modèle :

Dans ce modèle, le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires se chevauchent parce qu'ils partagent la même physiopathologie quant aux dérèglements de l'humeur, du comportement alimentaire, du poids, du contrôle des impulsions et sont par conséquent des manifestations d'une même anomalie de base.

Ce modèle est appuyé par les données qui montrent que les troubles des conduites alimentaires peuvent se rencontrer dans les états maniaques, dépressifs et mixtes, et inversement les symptômes thymiques seraient fréquents dans les troubles des conduites alimentaires.

Ce modèle explique les similarités thérapeutiques entre le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires (exemple de réponses de la manie et de quelques cas d'anorexie au lithium et l'absence de réponses de la manie et de l'anorexie mentale aux antidépresseurs...), de même que le virage maniaque sous antidépresseur chez les bipolaires ou dans les troubles des conduites alimentaires. (36)

Cependant ce modèle n'explique pas les différences entre le trouble bipolaire et les troubles des conduites alimentaires discutées dans le 1^{er} modèle.

3^{ème} modèle :

Dans le troisième modèle le trouble bipolaire et le trouble des conduites alimentaires sont deux entités séparées et deux expressions différentes d'un même substratum physiopathologique.

Ce modèle s'appuie sur le chevauchement phénoménologique, la similarité dans l'histoire familiale, la biologie et la réponse thérapeutique.

En effet, les analyses génétiques appliquées à l'anorexie mentale, la boulimie et la dépression ont suggéré un chevauchement minime des facteurs génétiques qui influencent les risques pour les deux troubles. (37)

Il est actuellement impossible de savoir lequel des trois modèles est correcte.

Comme les un trouble des conduites alimentaires et les troubles bipolaires peuvent se manifester de façon hétérogène, les trois modèles peuvent être corrects dans des sous ensembles de différents malades. Ultérieurement les études génétiques devront éclaircir la nature des rapports entre les troubles.

VIII- IMPLICATIONS CLINIQUES

La comorbidité du trouble des conduites alimentaires pourrait contribuer à quelques cas d'obésité vus chez les patients bipolaires, et inversement, une résistance au traitement pourrait être vue chez les patients ayant un trouble bipolaire comorbide avec un trouble des conduites alimentaires. C'est pourquoi le clinicien doit évoquer devant un patient bipolaire, un trouble des conduites alimentaires (syndromique ou subsyndromique) et inversement. (38)

Les indicateurs potentiels pour un trouble des conduites alimentaires chez un bipolaire pourraient être évoqués devant le refus de thymorégulateurs par crainte de prendre du poids ou par gain de poids rapide sous traitement.

Les indicateurs potentiels d'un trouble bipolaire chez les patients ayant un trouble des conduites alimentaires comprennent un début précoce de la dépression, un nombre élevé de recrudescences dépressives, une activation comportementale, une impulsivité, une histoire familiale de bipolarité et une mauvaise réponse au traitement habituel des troubles des conduites alimentaires. (23)

IX- ASPECTS THERAPEUTIQUES

L'intrication de TCA et de trouble bipolaire pose des problèmes pharmacologiques.

Cette question est d'autant plus ouverte que les études contrôlées sont rares. Les études de cas amènent, toutefois, à des éléments d'orientation.

1- Le lithium :

Certaines études se sont intéressées à l'efficacité du lithium chez les patients sélectionnés sur l'existence de trouble des conduites alimentaires.

En fait, les mécanismes d'action du lithium dans le trouble des conduites alimentaires ne sont pas

clairs. Cependant, l'hypothèse d'un effet antidépresseur du lithium qui améliore l'humeur dysphorique, souvent identifiée comme facteur précipitant de l'hyperphagie boulimique, est probablement à retenir. (39).

Toutefois, l'hypothèse d'une action spécifique du lithium sur le trouble des conduites alimentaires ne passant pas par l'effet thymorégulateur n'est pas exclue (40).

Gross en 1981(41), a mené une étude portant sur 16 patientes anorexiques ; 8 d'entre elles ont reçu du lithium et ont gagné du poids après 3 à 4 semaines de traitement par rapport aux 8 autres ayant reçu du placebo. De plus le score des items mesurant « le déni et la minimisation de la maladie » a été nettement amélioré chez les patientes du premier groupe.

Dans une étude similaire menée par Hsu en 1991 (42), sur des patientes boulimiques, l'effet du lithium administré seul n'était pas plus significatif que le placebo dans la diminution des épisodes d'hyperphagie boulimique ; sauf probablement chez certaines patientes déprimées. Cependant, associé à une thérapie cognitivo comportementale, cet effet a été remarqué dans 75% des cas (43).

Concernant la réduction des épisodes de vomissements provoqués chez les boulimiques, Hsu en 1984 a administré le lithium à 14 femmes boulimiques. Après un traitement de 4 à 8 semaines, 12 d'entre elles avaient diminué l'exercice de cette pratique. (44)

Toutefois, l'utilisation du lithium doit tenir compte du risque de cardiotoxicité chez les patients en hypokaliémie, ce qui peut être le cas des boulimiques qui se purgent.

De même, les comorbidités tentatives de suicide et boulimie sont non négligeables, dans un contexte souvent impulsif. L'utilisation de lithium devrait donc être prudente et il paraît nécessaire de mettre en place ce traitement en milieu hospitalier. (40)

2- Autres thymorégulateurs :

Bien qu'aucune étude randomisée portant sur un grand nombre de patients n'a été faite quant à l'effet de ces molécules dans les troubles des conduites alimentaires ; valproate et carbamazépine seraient reconnus comme étant efficaces en cas de boulimie comorbide avec un trouble bipolaire (45). Les résultats des études de cas sont contradictoires.

Une étude menée en double aveugle, a démontré l'impact négatif de l'administration de la carbamazépine en cas de boulimie. De plus, le valproate, connu pour sa stimulation de l'appétit et la prise de poids, s'est révélé comme aggravant

l'hyperphagie boulimique chez les patients présentant une boulimie avec un trouble bipolaire comorbide. (45)

D'autres études ont démontré que les antipsychotiques atypiques induiraient ou exacerberaient l'hyperphagie boulimique chez les patients souffrant de boulimie, de un trouble bipolaire et de troubles psychotiques. (35,46)

Toutefois, plusieurs études sur les antipsychotiques atypiques, et plus particulièrement sur l'olanzapine et la rispéridone, ont démontré leurs efficacité dans l'anorexie mentale même dans les cas réfractaires. En effet, il y a eu un gain de poids, une amélioration de l'image de soi et une action sur des symptômes associés à l'anorexie tels que l'hyperphagie boulimique, les vomissements, la dépression, l'anxiété et l'instabilité de l'humeur. (47)

3- Les antidépresseurs :

Les données de la littérature concernant l'efficacité des antidépresseurs dans les troubles des conduites alimentaires sont partagées. Les antidépresseurs de différentes classes se sont révélés efficaces dans la boulimie (48). Toutefois, l'induction de symptômes maniaques après l'usage d'antidépresseurs a été aussi décrite chez des patients boulimiques (49).

De plus, d'autres études menées en double aveugle ont démontré l'inefficacité des antidépresseurs dans la prise de poids chez les anorexiques. (48)

Kaye(50), dans une étude menée sur des patientes anorexiques, a mis en évidence l'efficacité de la fluoxétine dans le maintien du poids des patients à un niveau significativement élevé par rapport à celui obtenu suite à l'administration d'un placebo.

En résumé, on peut constater la carence ces études contrôlées statistiquement exploitables des traitements thymorégulateurs et antidépresseurs tenant compte de la comorbidité des troubles des conduites alimentaires et des troubles bipolaire, probablement du fait de la fréquence relativement faible (ou sous estimée) de cette association morbide.

Il ne semble donc pas exister actuellement de consensus pour le traitement pharmacologique de trouble des conduites alimentaires associé à une bipolarité.

X- CONCLUSION

Si des relations entre les troubles bipolaires et les troubles des conduites alimentaires semblent exister, beaucoup de zones d'ombre subsistent concernant la comorbidité des deux troubles.

Le champ d'investigation concernant l'éthiopathogénie des deux troubles reste ouvert, et des études futures de comorbidité pourraient aider à

mieux comprendre certains aspects et à mettre en place des stratégies thérapeutiques plus adaptées.

XI- REFERENCES

- 1- Louiz H., Hammouda S., Zghal A., Trabelsi L., Labbane R.. Psychotropes et troubles des conduites alimentaires. Les annales tunisiennes de psychiatrie 1997 ; 2 : 53-56.
- 2- Wittchen H.U, Nelson C.B, Lachner G. Prevalence of mental disorders and psychosocial impairment in adolescents and young adults. Psychol. Med. 1998; 28: 109-126.
- 3- Angst J.. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J. Affect. Disord. 1998; 50: 143-151.
- 4- MacQueen G.M., Marriott M., Begin H., Robb J., Joffe R.T., Young L.T.. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2003; 5: 349-355.
- 5- Vieta E., Colom F., Corbella B., Martinez-Aran A., Reinares M., Benabarre A., Gasto C. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. Bipolar Disord. 2001; 3: 253- 258.
- 6- Kessler R.C., Mc Gonagle K.A., Zhou S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III-R psychiatry disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994 ; 51: 8-19.
- 7- Hudson J.I., Pope H.G., Jonas J.M. Psychosis in anorexia and bulimia. Br J Psychiatry 1984 ; 145 :420-3.
- 8- Hudson, J.I., Pope J., Jonas J.M., Yurgelun-Todd, D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder. Psychiatry Res. 1983; 9: 345-354.
- 9- Simpson S.G., Al-Muti R., Andersen AE., Depaulo JR. Bipolar II affective disorder in eating disorders in patients. J Nerv Ment Dis 1992 ; 180 :719-22.
- 10- Iwasaki Y., Matsunaga H., Kiriike N., Tanaka H., Matsui T.. Comorbidity of axis I disorders among eating-disordered subjects in Japan. Compr. Psychiatry 2000; 41: 454- 460.
- 11- Winokur A., March V., Mendels J.. Primary affective disorder in relatives of patients with anorexia nervosa. Am. J. Psychiatry 1980;137: 695-698.
- 12- Gershon E.S., Schreiber J.L., Hamovit J.R., Dibble E.D., Kaye W., Nurnberger J.I., et al. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. Am. J. Psychiatry 1984; 141:1419- 1422.
- 13- Kassett J.A., Gershon E.S., Maxwell M.E., Guroff J.J., Kazuba D.M., Smith A.L., et al.. Psychiatric disorders in the first degree relatives of probands with bulimia nervosa. Am. J. Psychiatry 1989; 146: 1468-1471.
- 14- Logue C.M., Crowe R.R., Bean J.A. A family study of anorexia and bulimia. Compr. Psychiatry 1989 ; 30 : 179-188.
- 15- Lilenfeld L.R., Kaye W.H., Greeno C.G., Merikangas K.R., Plotnicov K., Pollice C., et al. Psychiatric disorders in women with bulimia nervosa and their first degree relatives: effects of comorbid substance dependence. Int. J. Eat. Disord. 1997 ; 22 : 253- 264.
- 16- Lilenfeld L.R., Kaye W.H., Greeno C.G., Merikangas K.R., Plotnicov K., Pollice C., et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Psychiatric disorders in first degree relatives and effects of proband comorbidity. Arch. Gen.Psychiatry 1998 ; 55 : 603- 610.
- 17- Bulik C.M., Sullivan P.F., Kendler K.S. Heritability of binge eating and broadly defined bulimia nervosa. Biol. Psychiatry 1998 ; 44 :1210-1218.
- 18- McGuffin P., Rijdsdijk F., Andrew M., Sham P., Katz R., Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch. Gen. Psychiatry 2003 ; 60 : 497- 502.

- 19-** Kaye WH, Greeno CG., Moss H., Fernstrom J., Fernstrom M., Lilenfeld LR., et al. Alterations in serotonin activity and Psychiatric symptomatology after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 : 927-35.
- 20-** Kaye WH. Central Nervous system neurotransmitter activity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. In : Fairburn CG, Brownell KD, editors *Eating disorders and obesity : a comprehensive handbook*. New York : Guilford Press ; 2002. p.272-7.
- 21-** Loo H. Bilan des recherches biologiques dans la dépression chez l'homme. *Psychol. Med* .1987; 19: 2031-2055.
- 22-** Poirier M.F., Krebs M.O. Le point sur l'approche neurobiologique des troubles bipolaires. In : les troubles bipolaires. Sous la direction de Lemeprière T. Ed. Acanthe, Masson, Paris, 1995 ; p 99- 128.
- 23-** McElroy S.L. et al. *Journal of affective disorders*. 2005; 86: 107-127.
- 24-** Petty F. Plasma concentration of GABA and mood disorders : a blood test for maniac depression disease. *Clin. Chem.*, 1994 ; 40 : 296-302..
- 25-** Gerner R.H., Hare T.A. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry* ., 1981 ;138 : 1098– 1101.
- 26-** Gerner R.H., Wilkins J.N. CSF cortisol in patients with depression, mania, or anorexia nervosa and in normal subjects. *Am. J. Psychiatry* 1983;140: 92-94.
- 27-** Cantwell DP., Sturzenberger S., Burroughs J. et al. Anorexia nervosa. An affective disorder? *Arch Gen Psychiatry* 1977 ;34 :1087-83.
- 28-** Kron L., Katz J.L., Gorsynski G., Weiner H., Hyperactivity in anorexia nervosa: a fundamental clinical feature. *Compr.Psychiatry*.1978;19 : 433-440.
- 29-** Casper R.C. Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa? *Int. J. Eat. Disord*. 1998 ;24 : 381– 393.
- 30-** McElroy S.L., Kotwal R., Hudson J.I., Nelson E.B., Keck J., Zonisamide in the treatment of binge eating disorder: an open-label, prospective trial. *J. Clin. Psychiatry* 2004a ; 65 :50– 56.
- 31-** Kessler R.C., Rubinow D.R., Holmes C., Abelson J.M., Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol. Med*. 1997 ;27 : 1079– 1089.
- 32-** Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J. Psychiatry Neurosci*. 2004;29 :20–29.
- 33-** Chen Y.W., Dilsaver S.C., Comorbidity for obsessive compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 1995 ; 29 :57–64.
- 34-** Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C., Lewy A.J., Goodwin F.K., Davenport Y., et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen Psychiatry* 1984;41 : 72– 80.
- 35-** Shapira N.A., Goldsmith T.D., McElroy S.L., Treatment of binge-eating disorder with topiramate: a clinical case series. *J. Clin. Psychiatry* 2000 ;61 : 368–372.
- 36-** Perugi G., Toni C., Frare F., Traverso M.C., Hantouche E., Akiskal H.S., Obsessive–compulsive–bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J. Clin. Psychiatry* .2002 ;63 : 1129–1134.
- 37-** Wade T.D., Bulik C.M., Neale M., Kendler K.S. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am. J. Psychiatry* 2000;157: 469– 471.
- 38-** McElroy S.L., Frye M.A., Suppes T., Dhavale D., Keck J., Leverich P.E. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 207– 213.
- 39-** Hsu L.K. Treatment of bulimia with lithium. *Am J Psychiatry* 1984 ;141 :1260-2.
- 40-** Mury M., Verdoux H., Bourgeois M. Comorbidité trouble bipolaire et des conduites alimentaires. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques. *L'encéphale*, 1995 XXI : 545-53.
- 41-** Gross H.A., Ebert M.H., Faden V.B., Goldberg S.C., Nee L.E., Kaye W.H., A double-blind controlled trial of lithium carbonate in primary anorexia nervosa. *J. Clin. Psychopharmacol*. 1981 ;1 : 376–381.
- 42-** Hsu L.K., Clement L., Santhouse R., Ju E.S.Y. Treatment of bulimia nervosa with lithium carbonate. A controlled study. *J. of Nerv. Ment. Dis*. 1991;179 :351–355.
- 43-** Hsu L.K., Lithium in the treatment of eating disorders. In: Garfinkel, P.E., Garner, D.M. (Eds.), 1987. *The Role of Drug Treatments for Eating Disorders*. Brunner/Mazel, New York, pp. 90– 95.
- 44-** Hsu L.K., Treatment of bulimia with lithium. *Am. J. Psychiatry* 1984; 141 : 1260– 1262.
- 45-** Kaplan A.S., Garfinkel P.E., Darby P.L., Garner D.M. Carbamazepine in the treatment of bulimia. *Am. J. Psychiatry* 1983;140 : 1225–1226.
- 46-** Brewerton T.D., Shannon M., Possible clozapine exacerbation of bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* 1992;149 : 1408– 1409.
- 47-** Hansen L., Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa. *Br. J. Psychiatry* 1999 ;175 : 592.
- 48-** Zhu A.J., Walsh B.T. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can. J. Psychiatry* 2002; 47 : 227– 234.
- 49-** Ghadirian A.M., Steiger H., Leichner P.P. A manic episode in the course of anorexia nervosa with bulimia. *Psychosomatics* .1989; 30 : 101– 103.
- 50-** Kaye W.H., Nagata T., Weltzin T.E., Hsu H., Sokol M.S., McConaha C. et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting–purging-type anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2001;49 : 644– 652.