

Etat de la recherche dans les troubles bipolaires

Auteurs : Dr Chantal Henry¹, Dr Christian Gay

Date de création : janvier 2004

Editeurs scientifiques : Pr Marion Leboyer, Pr Paolo-Lucio Morselli

¹Hôpital Charles Perrens, Bâtiment Lescure, 121, rue de la Béchade, 33076 Bordeaux cedex
henry@bordeaux.inserm.fr

[Introduction](#)

[Recherche génétique](#)

[Imagerie cérébrale](#)

[Recherche thérapeutique](#)

[Recherche dans la comparaison d'efficacité des traitements](#)

[Privation de sommeil et rythmes sociaux](#)

[Stress, évènements de vie et support social](#)

[Pathologies associées aux troubles bipolaires](#)

[Troubles bipolaires chez les enfants et adolescents](#)

[Conclusions](#)

[Références](#)

Introduction

[Les troubles bipolaires](#) résultent de dysfonctionnements au niveau du système nerveux central. Plus de 1% de la population présente ce trouble (1). Des anomalies biochimiques ou de structure et/ou d'activité de certains circuits neuronaux du système nerveux central, sont responsables des changements brutaux d'énergie et de fonctionnement qui caractérisent les troubles bipolaires. Cependant les symptômes les plus intenses et les plus invalidants des troubles bipolaires sont la plupart du temps contrôlés par les thérapeutiques reposant sur des traitements médicamenteux et associant une prise en charge psychologique.

La recherche est la clé d'une meilleure compréhension de ce trouble. Cette recherche repose sur diverses approches incluant des études en neurosciences, basées sur une recherche fondamentale du cerveau et des comportements en général, des études génétiques, des études épidémiologiques, des études de recherche cliniques, etc. Certains travaux concernent plus spécifiquement les médicaments afin de déterminer le meilleur usage des traitements actuellement disponibles. Le développement de meilleures stratégies thérapeutiques et éventuellement la manière de prévenir et de guérir la maladie dépend de l'ensemble ces recherches scientifiques.

Au delà des troubles bipolaires de type I, caractérisés par la présence d' au moins un épisode maniaque ou mixte, et les troubles bipolaires de type II caractérisés par la présence d'au moins un épisode hypomane, il existe des

troubles d'intensité plus modérée tels que les troubles cyclothymiques. D'autres troubles, au contraire, comprenant des fluctuations de l'humeur ont une évolution plus sévère du fait de la persistance de symptômes psychotiques. Il s'agit de troubles schizo-affectifs.

Les critères diagnostiques de ces différentes pathologies représentant le spectre bipolaire sont décrits de manière précise dans le Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV) (2). Malheureusement, bien que ces troubles soient bien caractérisés, il faut en moyenne 8 ans et 3 à 5 médecins avant que le diagnostic correct ne soit posé. De plus, 73 % des patients reçoivent au moins un diagnostic erroné. Étant donné qu'il n'existe pas d'examen complémentaire permettant de faire le diagnostic, basé sur un test sanguin ou une image cérébrale, le diagnostic est fait uniquement sur le recueil des symptômes, l'évolution de la maladie et éventuellement sur les antécédents familiaux. De ce fait, il est extrêmement important de développer une recherche clinique afin d'améliorer les critères diagnostiques des troubles bipolaires et de mieux cerner les sous groupes constituant le spectre bipolaire (3-5).

De plus, certains travaux cherchent à mieux caractériser les sujets bipolaires au cours des périodes inter-critiques et d'évaluer si certaines de ces caractéristiques existent également chez les apparentés non atteints de la pathologie. Cette recherche d'endophénotypes

pourrait aider à discriminer les facteurs protecteurs ou favorisant l'émergence de la pathologie chez des sujets vulnérables. A titre d'exemple, il semble que les sujets bipolaires présentent au cours des périodes inter-critiques une instabilité émotionnelle qui les rendrait plus vulnérables au stress (6). Sur le plan cognitif il semble exister également des particularités chez les sujets bipolaires et les apparentés en comparaison à des sujets contrôles (7).

Recherche génétique

Des données issues d'études familiales, d'études de jumeaux et d'adoption ont démontré sans équivoque l'implication de facteurs génétiques dans la survenue du trouble bipolaire. La recherche a bénéficié des progrès conjoints de la génétique moléculaire et de la génétique épidémiologique, mais se heurte à des obstacles comme l'hétérogénéité (clinique, étiologique et génétique) de la maladie et la méconnaissance du mode de transmission génétique (nombre de gènes impliqués par exemple). Les données actuelles convergent également pour indiquer que dans la plupart des familles, l'étiologie du trouble bipolaire est complexe et résulte de l'interaction de multiples gènes avec des facteurs environnementaux. L'identification de ces gènes et des protéines cérébrales pour lesquelles ils codent, devrait rendre possible l'amélioration des procédures diagnostiques, le développement de nouveaux traitements ainsi que le développement de stratégies préventives.

A l'heure actuelle, les études de biologie moléculaire ont permis d'identifier des régions du génome susceptibles de contenir ces gènes de vulnérabilité. De plus, tous les gènes impliqués dans la neurotransmission des neurones, sont des gènes potentiels de vulnérabilité ou gènes candidats. La recherche concernent par exemple des gènes (8,9) codant pour la tyrosine hydroxylase (enzyme limitant la synthèse des catécholamines), la monoamine oxydase A (enzyme responsable de la dégradation de la sérotonine, la dopamine et la noradrenaline), ou encore des gènes impliqués dans la neurotransmission sérotoninergique (5HTT, TPH). Du fait de la grande diversité clinique des troubles bipolaires, ces recherches nécessitent de très larges échantillons de patients, de sujets contrôles et d'apparentés. Ceci implique la nécessité de développer des liens avec les associations de patients.

Imagerie cérébrale

Les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale viennent en aide aux scientifiques pour

comprendre les dysfonctionnements du cerveau qui sous-tendent les pathologies mentales. Ces études concernent la recherche d'anomalies de structure ou de fonction de certains circuits cérébraux qui seraient impliqués dans la régulation de l'humeur. Une meilleure connaissance de ces dysfonctionnements pourrait servir d'aide au diagnostic et bien sûr influencerait le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques(10).

Les données actuelles reposent principalement sur deux techniques d'imagerie fonctionnelle permettent d'examiner les fonctions cérébrales au travers de techniques non invasives. Il s'agit du SPECT (Tomographie à émission de simples photons) et le PET pour tomographie à émission de positrons (11).

Le PET et le SPECT sont des techniques permettant d'évaluer l'activité cérébrale en mesurant le flux sanguin ou la consommation de glucose. Le SPECT est une technique plus accessible mais ayant une résolution d'images de moins bonne qualité.

De manière générale, les études montrent une diminution de perfusion de certaines régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, le système limbique et certaines régions paralimbiques au cours des dépressions. Au cours des états maniaques, il s'agit le plus souvent d'asymétries de perfusion entre des régions droite et gauche du cerveau tel qu'un plus haut débit dans le cortex temporal droit dans sa partie dorsale (10).

Grâce à ces techniques, il est également possible de comprendre les modifications cérébrales induites par les traitements.

Recherche thérapeutique

La plupart des patients souffrant d'un trouble bipolaire bénéficient de manière tout à fait positive des traitements actuellement disponibles. Cependant, certains effets secondaires des médicaments réduisent l'observance thérapeutique des patients. D'autre part, certaines formes cliniques (exemple : les troubles bipolaires à cycles rapides) sont des pathologies difficiles à équilibrer. Enfin, certains traitements, efficaces pendant plusieurs années chez des patients, vont perdre graduellement de leur efficacité. Ces exemples illustrent la nécessité de poursuivre le développement de la recherche concernant les thérapeutiques des troubles bipolaires, ce afin de trouver de nouvelles molécules efficaces et mieux tolérées mais également de rechercher des thérapeutiques complémentaires.

Les traitements pharmacologiques

Depuis des années, le Lithium est le chef de file des traitements *régulateurs de l'humeur*. Lorsqu'il est pris régulièrement, il peut contrôler,

chez bon nombre de patients, les récurrences maniaques et dépressives. Cependant, depuis quelques années la famille des anticonvulsivants est largement utilisée, elle est en pleine expansion en tant que régulateur de l'humeur. Ainsi, le Valpromide, la Carbamazépine et maintenant le Divalproate sont utilisés dans le traitement des manies et comme traitement préventif des rechutes. De plus, de nouveaux anticonvulsivants sont déjà utilisés dans certains pays comme thymorégulateur. Il s'agit notamment de la Lamotrigine, la Gabapentine et le Topiramate. A l'heure actuelle, de nombreux travaux s'attachent à mieux connaître les mécanismes d'action de ces molécules (12).

Les traitements *antidépresseurs* sont utilisés depuis de nombreuses années pour traiter les phases dépressives des troubles bipolaires. Cependant, de nombreux travaux ont montré que les antidépresseurs et notamment les tricycliques, lorsqu'ils ne sont pas associés à un régulateur de l'humeur, augmentent le risque de virage maniaque ou induisent une accélération des cycles. Ainsi, un régulateur de l'humeur est généralement requis soit seul, soit en association avec un antidépresseur pour traiter les phases dépressives. Il reste, maintenant, à établir quels types d'antidépresseurs sont les plus efficaces et les moins à risque d'induction de manie chez les patients bipolaires. Il est également nécessaire d'évaluer quelles sont les meilleures associations (régulateurs de l'humeur/antidépresseurs) en fonction de la diversité clinique des troubles. Enfin, la durée idéale de prescription des antidépresseurs chez les patients bipolaires reste encore à déterminer(13,14).

A l'heure actuelle, les *antipsychotiques atypiques* font l'objet de nombreux travaux pour évaluer leurs indications dans les troubles bipolaires. Ainsi l'Olanzapine a montré son efficacité dans le traitement de la manie et des études sont en cours concernant son efficacité à titre de régulateur de l'humeur, ainsi que dans certaines formes de dépressions. Cependant, après avoir montré l'efficacité d'un produit, il reste toujours à déterminer qu'elle sera la meilleure stratégie thérapeutique à adopter en fonction du profil évolutif de la maladie. L'efficacité d'autres antipsychotiques atypiques tels que la Risperidone sont également à l'étude dans le traitement des troubles bipolaires. Des travaux plus récents sont également en cours et concernent l'implication des acides gras oméga III trouvés dans l'huile de poisson. Des recherches préliminaires ont en effet montré que l'association de deux des principaux acides gras oméga III ont une efficacité supérieure au placebo lorsqu'ils sont ajoutés à un traitement

régulateur de l'humeur classique(15). Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires afin de compléter ces données tout à fait préliminaires.

Psychothérapies

Certains patients, malgré une bonne observance du traitement pharmacologique, continuent à présenter des rechutes. Ainsi, des travaux évaluent le bénéfice de certains types spécifiques de psychothérapies associées à un traitement pharmacologique.

Une place particulière doit être laissée aux prises en charge basées sur *l'information et l'éducation* adressées aux patients bipolaires et à leur famille. Ces thérapies sont basées sur le fait de renseigner les patients bipolaires sur leur pathologie et les traitements qui s'y rapportent. L'accent est mis sur la reconnaissance des signes précurseurs des rechutes et la connaissance des meilleures stratégies auxquelles les patients peuvent recourir afin d'éviter la majoration des symptômes. Du fait de son impact favorable sur la fréquence des rechutes, certains auteurs pensent que cette modalité de prise en charge devrait être proposée systématiquement aux patients bipolaires (16)

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent également être appliquées aux patients bipolaires afin qu'ils modifient des modèles de pensées inappropriés ou des comportements qui peuvent être associés aux troubles de l'humeur. Des thérapies familiales spécifiques peuvent également être utiles : les familles développent des stratégies permettant de réduire l'hyper-expressivité des émotions souvent rencontrée au sein des familles bipolaires (17). Ceci contribue à diminuer les tensions et les stress qui participent fortement à la décompensation des malades. Les psychothérapies interpersonnelles sont plus ciblées sur les rythmes de vie du quotidien et s'attachent également à améliorer les relations interpersonnelles. Des travaux ont clairement montré que les rythmes de vie quotidiens, notamment une régularité du temps de sommeil, protègent de la survenue d'épisodes maniaques. Toutes ces stratégies psycho-thérapeutiques doivent être associées à un traitement pharmacologique.

Recherche dans la comparaison d'efficacité des traitements

Plusieurs études ont établi l'efficacité et la bonne tolérance de nombreux traitements pour les troubles bipolaires. Ces études montrent en fait l'efficacité de ces traitements dans des groupes de patients homogènes, ayant généralement une bonne conscience du trouble, acceptant de

prendre un traitement, sans antécédents médicaux sévères, sans autre trouble psychiatrique avéré. Ceci constitue de fait des groupes bien peu représentatifs de l'ensemble des patients. Ainsi, très peu d'études ont évalué l'efficacité de ces traitements chez des patients vivant hors de l'hôpital, venant de différents horizons, présentant des pathologies comorbides ou ayant des manifestations cliniques, maniaques ou dépressives atypiques. D'autre part, au-delà de l'efficacité sur les symptômes il est important d'évaluer la qualité de vie, la capacité au travail, le fonctionnement social, l'observance du traitement et le coût de ces traitements. Ainsi, de nouvelles études qui, contrairement aux essais cliniques, sont basées sur des critères d'inclusion très larges afin d'être plus représentatives de l'ensemble des patients, sont à faire. Les principaux buts de ce type de recherches sont :

- d'établir l'efficacité réelle des traitements à court et long terme,
- de développer des guides de recommandations pour le traitement des patients qui ne répondent pas aux thérapeutiques uniques standards,
- d'évaluer les associations des thérapeutiques pharmacologiques et psychosociales,
- de définir une base d'évaluation du devenir de la maladie afin de pouvoir comparer les études entre elles,
- d'adapter plus rapidement les résultats des essais cliniques dans la pratique clinique quotidienne.

Privation de sommeil et rythmes sociaux

Certains travaux ont montré que les privations de sommeil déclenchaient des épisodes maniaques notamment chez des patients présentant un trouble bipolaire à cycles rapides (18).

Pour des raisons qui sont encore inconnues, ces sujets semblent présenter une horloge interne très sensible aux moindres modifications du rythme veille-sommeil. Ainsi, un rythme veille-sommeil quotidien très structuré, peut protéger ces patients des fluctuations thymiques. Des thérapies de rythmes sociaux et de relations interpersonnelles ont été développées afin d'aider à stabiliser l'évolution de certains troubles bipolaires. Ces thérapies éduquent les patients à l'acquisition de techniques permettant de régulariser leur rythme quotidien et d'améliorer leurs relations interpersonnelles. Cette prise en charge, associée au maintien du traitement pharmacologique habituel, réduit les symptômes dépressifs et améliore la qualité de rémission des patients (19).

Stress, événements de vie et support social

Contrairement à ce que l'on a longtemps admis, les épisodes thymiques des troubles bipolaires, peuvent être déclenchés par des stress et des événements de vie (20). Ainsi, des études ont montré l'impact des événements de vie et du support social sur le temps de guérison des épisodes et sur le délai entre les rechutes. D'autre part, des travaux évaluent l'influence des facteurs psychosociaux, des processus cognitifs ou des facteurs de personnalité sur le début et l'évolution de certaines formes de troubles bipolaires. Ainsi, certains sujets présentant un trouble cyclothymique, c'est-à-dire, une alternance de fluctuations de l'humeur modérée, sont à risque de développer un trouble bipolaire. Peu de choses sont connues sur les facteurs déterminant le passage d'une forme atténuée à une forme plus sévère. Une meilleure connaissance de ces facteurs précipitant, venant s'additionner à des facteurs de vulnérabilité génétique, pourrait permettre de développer des stratégies de prévention.

Pathologies associées aux troubles bipolaires

Les patients présentant des troubles bipolaires présentent très souvent des abus de substances (21). Ainsi, environ 60% des patients bipolaires ont à un moment de leur vie des problèmes de dépendance ou d'abus à l'alcool ou aux drogues. Ce pourcentage est le taux le plus haut parmi tous les patients présentant des pathologies psychiatriques sévères. Divers travaux suggèrent la participation de nombreux facteurs pouvant expliquer une telle comorbidité (tentatives d'automédication, facteurs de vulnérabilité génétiques communs, symptômes thymiques favorisant l'installation et la persistance des addictions...).

D'autres travaux ont également montré l'existence d'une association fréquente entre troubles anxieux et bipolaires (22). En fonction des études, ces troubles anxieux, qu'il s'agisse d'anxiété généralisée, d'attaques de panique, de troubles obsessionnels compulsifs ou de phobies sont retrouvés chez 20 à 40% des sujets bipolaires.

Le constat de telles comorbidités, nécessite de déterminer quels sont les mécanismes qui favorisent l'émergence de deux pathologies chez une même personne. En ce qui concerne les troubles anxieux, et plus spécifiquement les troubles panique, il semblerait y avoir, au sein de certaines familles, une co-occurrence de troubles liée à une vulnérabilité génétique commune.

Troubles bipolaires chez les enfants et adolescents

Chez certains patients, la pathologie survient précocement au cours de l'enfance ou de l'adolescence (23, 24). Ces troubles bipolaires à début précoce ont une présentation clinique différente, avec des formes plus sévères et notamment davantage de symptômes psychotiques, plus d'états mixtes, une évolution continue faite de cycles rapides, qui s'additionnent parfois à des troubles du comportement tels que de l'hyper-activité et un déficit de l'attention ou des troubles de conduite. Ces formes ont généralement une moins bonne réponse au traitement et ont vraisemblablement un caractère plus familial. Il est tout à fait fondamental de mieux caractériser ces formes à début précoce afin d'en faciliter le diagnostic (ces formes sont très souvent considérées comme des crises d'adolescence) et de développer des stratégies thérapeutiques adéquates (25-28).

Conclusions

Ce chapitre est loin d'être exhaustif et a pour objectif de donner un aperçu des recherches concernant les troubles bipolaires. Les connaissances concernant le fonctionnement du cerveau sont tous les jours plus vastes et concourent à mieux appréhender les mécanismes impliqués dans le déterminisme des fluctuations de l'humeur. L'amélioration de ces connaissances reposent sur le développement de techniques nouvelles (biologie moléculaire, imagerie cérébrale...) qui pourront à terme apporter également une aide au diagnostic. A l'heure actuelle la découverte de nouvelles molécules permet de proposer un plus grand choix médicamenteux qui sera plus à même de répondre à la grande diversité clinique des troubles bipolaires. Toutes ces connaissances ne prennent sens que si les patients sont en mesure de bénéficier le plus rapidement possible de l'avancée de ces connaissances. Ainsi, l'effort fondamental à fournir se situe au niveau de l'information (29). L'information doit se décliner au niveau de la société afin de déstigmatiser une pathologie méconnue par le grand public, au niveau des professionnels de la santé, des instances dirigeantes, mais également auprès des patients et de leur entourage. Ceci est notre PARI.

Références

1-Goodwin FK & Jamison KR, 1990. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press.
 2-[American Psychiatric Association \(APA\)](http://www.orphanet.net/data/patho/FR/fr-recherchedepression.pdf), 1994. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Press.

3-Henry C., Swendsen J., Van Den Bulke D., Sorbara F., Leboyer M. – Emotional Hyperreactivity as the fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European Psychiatry* 2003; 18 : 124-128.

4-Goodwin FK & Ghaemi SN. Understanding manic-depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, 1998, 55: 23-25.

5-Henry C. Du concept d'état mixte à la dimension dysphorique des manies. *Collection Références en Psychiatrie*. Ed. Doin, Paris, 74 pages. (1999)

6-Henry C., Lacoste J., Bellivier F., Verdoux H., Bourgeois M.L., Leboyer M. - Temperament in bipolar illness : impact on prognosis. *J Affect Disorders* 1999, 56:103-108.

7- Pierson A., Jouvent R, Quitin P, Perez-Diaz F, Leboyer M. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med.*, 2000; 30(3): 545-55.

8-Leboyer M., and Bellivier F. *Psychiatry genetics : methods and protocols* , Humana Press, USA , eds M. Leboyer and F. Bellivier (2003)

9-Bellivier F, Roy I, Leboyer M. Serotonin-transporter gene polymorphisms and affective-disorder-related phenotypes. *Current Opinion in Psychiatry*, 2002, 15:49-58

10-Soares JC & Mann JJ, The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 1997, 41: 86-106.

11- Benabarre A, Vieta E, Martin F, Lomena F, Yatham L. Functional neuroimaging abnormalities in bipolar disorders : SPECT and PET-FDG studies. *Clinical Approaches in bipolar disorders* 2003 ; 2(2)57-66

12- Manji HK and Zarate CA. Molecular and cellular mechanisms underlying mood stabilization in bipolar disorder: implications for the development of improved therapeutics. *Mol Psychiatry*, 2002 (7 suppl): 1-7

13-Henry C., Sorbara F., Lacoste J., Gindre C, Leboyer M. - Antidepressant-induced mania : identification of risk factors. *J Clinical Psychiatry* (2001) 62: 249-255.

14-Henry C. and Demotes-Mainard J. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug Safety*; 2003; 26(5)337-351.

15-Stoll AL, et al., 1999. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 56: 407-412.

16 - Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 2003 (60): 402-407

- 17 - Miklowitz DJ, George EL, Richard JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003 (60)9: 904-12
- 18-Leibenluft E, et al., 1996. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 63(2-3): 161-168.
- 19-Frank E, et al., 1997. Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: Results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*, 41(12): 1165-1173.
- 20-Swendsen, J. Hammen, C. Heller, T. and Gitlin, M. (1995) Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 152,5, May, 795-797.
- 21-Tohen M, et al., 1998. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: A review. *Harvard Review of Psychiatry*, 6(3): 133-141.
- 22-Henry C., Van Den Bulke D., Bellivier F., Leboyer M. Anxiety disorders comorbidity in 318 bipolar patients: influence of temperament, impact on illness outcome and treatment response. *J Clinical Psychiatry* ; 2003 ; 63 : 1-5
- 23-Geller B & Luby J, 1997. Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(9): 1168-1176.
- 24 - Kupfer DJ, Frank E, Grocochinski VJ, Cluss PA, Houk Pr, Staff DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar case registry. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 102-125.
- 25 - Christiana JM, Gilman SE, Guardino M, Mickelson K, Morselli PL, Olfon M, Kessler RC. Duration between onset and time of obtaining initial treatment among people with anxiety and mood disorders: an international survey of members of mental health patient advocate groups. *Psychol Med*, 2000; (30)3: 693-703
- 26-Bellivier F., Golmard J.L, Henry C., Leboyer M. - Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* (2001) 58: 510-512.
- 27-Bellivier F., Golmard J-L., Rietschel M., Schulze TG, Malafosse A., Preisig M, Mc Keon P., Mynett-Johnson L, Henry C., Leboyer M. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (5): 999-1001
- 28-Jamison KR, 1999. Suicide and manic-depressive illness: An overview and personal account. In Jacobs DG, Ed., *The Harvard Medical School Guide to Suicide Assessment and Intervention*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, p. 251.
- 29 – Morselli PL. Present and future rôle of mental illness advocacy associations in the management of the mentally ill: realities, needs and hopes at the edge of the third millennium. *Bipolar Disord.*, 2000 (3): 294-300.