



HAL
open science

Actualités de la notion de résistance dans la dépression bipolaire

Céline Duc Goninaz

► **To cite this version:**

Céline Duc Goninaz. Actualités de la notion de résistance dans la dépression bipolaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02095293

HAL Id: dumas-02095293

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02095293>

Submitted on 10 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Actualités de la notion de résistance dans la dépression bipolaire

T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 21 Novembre 2018

Par Madame Céline DUC GONINAZ

Née le 11 juin 1989 à Pertuis (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur DA FONSECA David

Assesseur

Monsieur le Professeur BOYER Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur TESTART Julien

Directeur

Actualités de la notion de résistance dans la dépression bipolaire

T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 21 Novembre 2018

Par Madame Céline DUC GONINAZ

Née le 11 juin 1989 à Pertuis (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur DA FONSECA David

Assesseur

Monsieur le Professeur BOYER Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur TESTART Julien

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur LANÇON, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude. Merci de votre disponibilité, de votre écoute.

A notre jury,

Monsieur le Professeur DA FONSECA, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements et de mon profond respect. Merci d'avoir tout de suite accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur BOYER, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements et de mon profond respect. Merci de votre disponibilité quand je suis venu vous voir pour mon sujet de thèse, sujet que j'ai finalement modifié. Merci de l'intérêt que vous portez à notre travail.

A mon directeur de thèse, Dr Testart

Julien,

Directeur de thèse ou pas, je comptais bien te faire une dédicace spécifique pour ma thèse ! Je t'admire beaucoup et j'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés pendant six mois. Tu exerces ton métier avec passion, professionnalisme et justesse. Tu es un être brillant mais qui reste humble et à l'écoute des autres, à la fois des patients, des équipes et des internes. Tu as accepté de m'encadrer pour mon travail de mémoire, puis mon travail de thèse (allez, tant qu'à faire !) dans un moment où tout était flou pour moi et je t'en remercie. Tu m'as très vite cernée, tu as su me rassurer et je pense que je ne pouvais pas espérer meilleure personne que toi pour m'accompagner pendant ces mois de réflexion et de rédaction.

A tout(e)s les patient(e)s. Merci pour leur patience (en même temps, étymologiquement parlant...), leur confiance et leur bienveillance.

A tous les professionnels de santé que j'ai croisé pendant mon internat et notamment,

A l'équipe du Pr Lançon :

Au personnel de l'unité Orion à Sainte Marguerite, et plus particulièrement au Dr Baptiste Borwell. Que d'émotions pendant mes premiers six mois de psychiatrie adulte. Ce n'était pas le stage le plus simple ni le plus confortable mais j'en garde tout de même un bon souvenir et je pense que c'est grâce à toi. Tu as incarné pour moi la volonté du travail bien fait, une rigueur systématique que j'ai essayé d'appliquer par la suite.

A l'équipe d'addictologie, merci de m'avoir fait participer au groupe de pleine conscience (je compte bien m'y former un de ces 4 !).

A l'équipe du Dr Chabannes, Dr Cano, Dr Charre (je porte ton bracelet très souvent !)

A l'équipe du Pr Ceccaldi, Pr Felician, Dr Koric. Au Dr Dufournet : psychiatre, neurologue, avoue ton choix n'est pas encore fait !

A l'équipe de Valvert, des Tilleuls et des Lavandes :

Dr Laure Fazi, je n'ai qu'un regret c'est ton congé maternité ! ^^ Je suis très heureuse d'avoir croisé ta route mais je regrette de ne pas t'avoir suffisamment connue. Malgré cette relative courte durée, tellement de qualité que j'ai trouvé chez toi ! J'espère que tout va bien pour toi et ta famille sur ton île de beauté !

Dr Dumas, quelle prétention de ma part de t'avoir laissé dire à la fin de mon stage que tu avais l'impression de ne m'avoir rien appris ! (*quelquefois faut la fermer mais dès fois faut l'ouvrir aussi !*) Merci d'avoir relayer aux médecins de Valvert mon questionnaire !

Dr Lagier, Dr Védi merci de m'accueillir prochainement dans votre secteur et CMP ! Frédérique, merci de ta disponibilité et de ta bienveillance, je suis vraiment heureuse de venir travailler avec vous ! Christian, merci de ta disponibilité auprès des internes.

Dr Toy-Riont, et à tous les autres (jeunes) médecins de Valvert qui sont mes modèles et qui donnent envie de les rejoindre,

Une pensée particulière au Dr Parriggi. Matthieu, je te l'ai déjà dit mais je voulais le poser sur papier, le poste c'est grâce à toi, merci de cette impulsion, l'idée de l'addicto c'est toi aussi ! Et merci au Dr Bauer, c'est à ton pot de thèse que ça s'est passé !

Au Dr Maxence Bras et à tous les membres de l'espace théorico-clinique !

A l'équipe du Dr Zendjidjian !

Un clin d'œil à Wilson : je t'ai connu au CAP72, retrouvé à Zen1, tu es passé par Dassa puis maintenant au CHET !! Le mec est partout !

A l'équipe de Csapa Puget Corderie :

Au Dr Sapor, si tu savais toutes les belles choses qui m'ont été dites par tes patients, on pense à toi.

Au Dr Maisetti, ma référence pour ce dernier stage d'internat, sur tous les niveaux. J'ai vite identifié en toi une personne ressource qui serait là si besoin. Merci de ta disponibilité, professionnelle et personnelle.

Au Dr Sadelli (et oui enfiin !) Docteur, PHC et papa ! Si ce n'est pas beau ça ?!

Au Dr Albertini et au Dr Laboucarié, je vous ais moins vu mais pour autant pas moins entendu ni écouté. Merci de votre dynamise et votre volonté de transmission.

A tout le reste de cette belle équipe !!

Aux psychologues que j'ai rencontrés et notamment :

Laura. Tellement contente de d'avoir connu et de pouvoir te compter parmi mes amis. Je te kiffe grave ! J'espère avoir la chance de te côtoyer encore de nombreuses années !

Isabelle. Tu as cette faculté d'expliquer les choses simplement, j'espère que tes élèves de la faculté mesurent leur chance comme je mesure la mienne d'apprendre avec toi, je bois tes paroles à chaque fois ! Rendre la psychanalyse accessible et intéressante ce n'est pas donner à tout le monde !! Je suis très contente que tu fasses partie de l'équipe que je vais rejoindre en janvier !

Aux assistantes sociales et notamment Anne et Christelle (wesh Kristeltag !), vive les VAD !

A tous mes co-internes

Joanne, à ce stage mémorable, à ces heures de natation à Cassis, wake et cie !!

Marine G (ah non F maintenant !) je sais que tu comptais sur moi car j'étais ton aînée mais ce rôle j'avais du mal à l'assumer et puis il y a eu ces absences enchaînées... je suis sûre que tu feras une merveilleuse psychiatre et que tu es déjà une merveilleuse maman ! Bravo à vous avec Tim !

Maud, une victime de plus à nos initiations wakeboard ! Bravo pour ton courage à tous les niveaux !

Vincent, « c'est moiiii Vinnceeeent » ! Un stage avec toi c'est juste easy, genre ça coule de source ! J'espère que notre collaboration amicale et professionnelle a de belles années devant elle ! Tu es un mec en or, I hope you know it.

Victoire, la meuf la plus pipelette de la promo !! Toujours prête à recevoir à la maison !! Toi et ta belle petite famille, vous êtes trop beaux !!

Pauline et Doriane, toujours pleine d'énergie et d'enthousiasme, ne changez rien !

Olivier, le mec qui étais dans la promo d'au-dessus mais qui termine en dessous, tout ça pour faire de la musique ! Au top ! Ton parcours est très inspirant et j'aurais toujours beaucoup de plaisir à venir te voir jouer !

Justine, je serais très déçu que tu ne viennes pas avec nous à Paris cette année ! *Allez vas-y viens* ! Bon chance pour la team Timone !

A Cécilia (en fait ça fait un petit moment qu'on se connaît, le bus de p2, les cours de salsa à la fac !) à Maddy, à Catherine et à toute la promo de psychiatre 2014, vous êtes tous cool !

A mes amis de toujours,

Anaëlle. Notre premier contact en primaire ne fut pas le meilleur. Et puis il y a eu cette colo au ski avec les deux beaux gosses sur lesquels on badait (inespéré !) puis à Embrun et enfin au Festival d'Avignon ! Trop fière de ton parcours meuf ! Continue à faire rêver et amuser les gens, c'est tellement important !

A Cécile et Olivia : loin des yeux loin du cœur, tellement nulle cette phrase, tellement fausse. Vous me manquez trop ! Cécile, à tout jamais la « chou attitude » ! A tous ces cours d'allemands, à nos passions amoureuses (et pour le chocolat !). Maintenant tu vas être maman ! Trop ouf ! Trop hâte de la ou le rencontrer, ça sera une super excuse pour revenir sur l'île intense ! Olivia, j'ai aucun doute que c'est cool l'Afrique mais ça ne me dérangerait pas que tu reviennes plus souvent !

A tous les autres, **Snow&booze&Unicorns**, Lord Anthony Boyd, Jean le jeandegens, Ed, Emma et Mathilde sans qui l'organisation ne serait pas ce qu'elle est, Lucie, les jumelles Trouillettes globetrotteuses, Mathilde M, Edwige, Samia, Daniel, Lucas, Johan, Pj .. ! A toutes no « **Da Party** », à toutes ces fins d'années au **Glacier bleu** tous ensemble au coin du feu ! A ce voyage au Vietnam que j'attends impatiemment pour nos 30 ans !!

A Lena, et à nos déceptions amoureuses qui ont fait que nous nous rencontrâmes ! A toutes ces soirées salsa ! A Nico et votre petit bout de chou Anna ! Dommage qu'on ne soit pas dans le même timing mais c'est la vie ... On peut essayer de se coordonner pour votre deuxième hahaa Trop hâte du mariage !

A Femie, mon ex coloc d'amour, tu seras toujours ma coloc d'amour ! (Normal moi j'en ai fait qu'une ! ^^). Heureusement que tu étais là pour les questions pragmatiques !! Tu vas toujours au bout de tes idées, tu ne lâches rien, trop fière de toi ma poule ! Vous êtes trop chou avec ton amoureux !

A Clem et à nos retrouvailles ! Vivement des vacances kite ensemble !

Aux amis de Romain qui sont devenus mes amis :

A tous ceux qui partagent les activités nautiques, le wake, le kite et la natation (c'est la vie) !!

A tous nos voyages à Dakhla, passés et à venir (ah non c'est vrai Dakhla ça suffit, maintenant que je vais être Docteur on va pouvoir aller au Brésil, yallaaaah !)

Pensée à Aziz et à Matthieu (et à Ti lenti) !!

Les foflos !! Je veux retourner en Normandie ! Et sinon ... tic tac tic tac, bientôt dans les starting block (la meuf qui se prend au jeu !)

A Mathilde, ma copatiente (lol), ma cowakeuse de feu ! Avec la chevelure qui va avec ! Trop heureuse pour toi ma belle !

A Maxime Le Kaim, notre voisin de compét !! Partir de chez soi en combi c'est quand même bien funky ! Merci d'être toi, pour ta générosité et ta simplicité. Promis, après la thèse on fera plus de dîners à la maison !

A Gary Duclos (oui j'insiste pour ton nom de famille, j'aime bien le dire !), merci d'être là quand Romain perd patience avec moi (ou n'en n'a juste pas).

A Doude et à sa charmante future femme ! Mec ne t'as pas fait les choses à moitié ! Comme j'aime ! (oui, je suis super douée en blague)

A Andréa et Margaux + Léo (trou ouf votre fils !). A toutes nos prochaines sorties natation et autres.

A Fa et Aurélie, si jamais vous revenez de votre île là, ça l'air vraiment chiant votre voyage de noce ^^

A tous les Bizons/Friands et cie : Merci d'être là pour lui, votre présence et votre solidarité m'ont aidée moi aussi, c'est cool de vous avoir.

Spéciale dédicace à la Gambas (et Chloé 2KZR !) toi-même tu sais pourquoi, ton seul défaut c'est d'être banquier (personne n'est parfait !)

Au groupe de sportif dont je ne fais plus partie (mais promis je vais m'y remettre) avec Bacci, JC, Fabrice ... à toutes ses heures à Lacordaire.

A tous les autres, Anaïs et Toinou le breton, Coralie, Chloé, Alex Valenzou, Marc, Je, Marielle et Jb, Emma et Pe, Camille et Matt, Bogho et Claire, Roch et Emily, et tous les autres

Olive et Alix, préparez-vous, on arriiiiiive !!!

A Frank, une intuition et une oreille attentive.

Aux autres potes de médecine (et pas que)

La famille Piclet, la fratrie modèle ainsi que leurs moitiés respectives : Alice et Jules, Gaby et Auré et les autres ! Merci pour votre énergie, votre enthousiasme, votre générosité et votre folie ! Chauuuud mec que j'entend maintenant souvent à la maison !

A Elodie et Lauren, les alter ego de Max et Romain. Elodie, trop cool de pouvoir partager toutes ses activités nautiques avec toi !! Lauren S, tellement attentionnée, tellement trop choute ! FloMeshMesh et sa magnifique petite famille.

A Bertrand, référent Ball trap (même si je ne tirerais jamais sur un perdreau), et Sophie, référente pharmaco-addicto-resto (ô !) !

A la famille Coulomb, à Bastous et Marine et nos retrouvailles métropolitaine, merci pour la Corse, merci Patrick, j'espère qu'il y en aura d'autres ! Merci Martine pour ton accueil, A Romain et Grégoire !

A ma famille

A mes parents. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis devenue et de m'avoir soutenue pendant ces longues années d'études. Dès ma naissance, j'ai bénéficié de la richesse de vos deux langues, de vos deux cultures et de vos deux approches différentes du monde, sous-tendue malgré tout par des valeurs communes. Merci pour cet amour inconditionnel que vous nous portez.

Mama, merci pour ton ouverture d'esprit, ton exigence, et cette scolarité un peu atypique qui a dû avoir une (bonne) influence sur mon parcours.

Papa, au fond, si j'ai fait médecine, c'est quand même grâce à toi !! Et à mamou !

Mon frère, little ju devenu grand, que je suis fier de toi ! Tu as toujours été moins scolaire que moi mais doté de capacités relationnelle que je n'aurais jamais. Je n'ai jamais douté que tu trouverais ta voie. By the way, elle est est plutôt sympa ! Tu sais que je serais là peu importe quoi ! Je t'aime.

A Mamou, pour ton dévouement, à tout ce temps que tu m'as consacré, à tes phrases mythiques que je n'oublierais pas.

A mes oncles et tantes, Hélène, Bernard et Christian.

A mes cousins et cousines et tous nos moments de complicité. A Margot et Mickael, à bientôt sur Bordeaux ! Gabriel (et Marie !) notre DJ international ! Eve et Natascha, notre famille Corse à nous !! Emma, tu étais la plus jeune et moi l'aîné mais depuis toujours il y a eu cette complicité particulière entre nous. Je t'ai vu grandir, t'épanouir et t'enrichir pour devenir cette superbe jeune femme pleine d'énergie et de projets. Je suis tellement fière et heureuse pour toi ! A bientôt dans les vagues de Lisbonne ! Enfin, Paola, notre petite dernière !

A ma belle-famille.

Eléonore et Didier, merci de m'avoir tout de suite (et bien !) accueillie dans votre famille, merci pour votre générosité à toute épreuve, à nos voyages passés et futurs.

A Jean-Louis, le papi qui se jette sans hésiter dans l'Isère ! A Joshua et tes escapades Marseillaises à la maison, Kanzi, Amaëlle et Laurence.

A Norbert, notre maître des potions, merci pour ta présence soutenante, à toutes ces matinées de natation ! A Irène.

A ceux qui sont partis trop tôt, cette année noire qui a bouleversé nos vies.

A ma tante.

A mon grand-père : tu n'as pas toujours été facile, c'est le moins qu'on puisse dire, mais comme un bon vin, tu t'es bonifié avec l'âge ! Dans cette perspective, j'ai moins peur de vieillir !

A Michelle et ta bonté sans limite, je n'oublie pas ces quelques phrases que tu m'as dites.

Et enfin à Maxime. Ton absence te rend aujourd'hui encore plus présent à chaque instant. Dire que ce n'est qu'après ta disparition que j'ai appris que la rencontre avec Romain, c'était grâce à toi ... alors merci ! Et de là où tu es, continue à veiller sur lui ; et sur tous les autres qui se rappellent l'homme dynamique, protecteur, généreux, ambitieux, malicieux et rieur que j'ai connu.

A Romain, mon chou chou d'amour que j'aime et que j'adore (et ça, ça ne vient pas de moi !) My everything !!

Tout le monde le sait, il y a 7 ans, je n'aurais pas vraiment parié sur nous ! Merci de t'être accroché et d'être celui qui a cru en nous. Depuis cette fameuse soirée, cette connexion ne s'est jamais brisée et d'années en années, notre relation n'a fait qu'évoluer. Nos différences nous mettent parfois à l'épreuve, quelques incompréhensions réciproques, mais nous rendent aussi meilleurs et plus forts ensemble. Merci de nous porter toujours plus loin. Je suis tellement fière de toi, en tout point. Merci de t'être libéré pour ces deux mois, *Vamos a Mexiiiico !! ça va être de la booombe bébé !!!*

Table des matières :

I. Introduction	2
II. Matériel et méthodes	4
III. Résultats	5
IV. Discussion	11
A. La résistance pharmacologique	11
B. Les traitements non pharmacologiques	47
C. Les autres dimensions dans la notion de résistance	52
D. Synthèse	60
E. Vers une approche dimensionnelle de la dépression bipolaire résistante	62
V. Limites	68
VI. Conclusion	69
VII. Annexes	71
VIII. Bibliographie	78

I. Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est confronté à un taux de récurrence élevé et une chronicité des symptômes malgré les traitements disponibles. L'arrivée des psychotropes a révolutionné la prise en charge du TB, mais l'amélioration symptomatologique n'est pas toujours satisfaisante. Jusqu'à récemment, la dépression bipolaire (DB) avait reçu beaucoup moins d'attention que la manie, mais les récentes données montrent que la dépression est le pôle dominant du TB (1). Le traitement du TB, et notamment de la DB, reste sous-optimal du point de vue des cliniciens et des patients (2).

La résistance au traitement (RT) est un problème central dans le TB. Elle est dommageable pour le patient et son entourage. Elle augmente le nombre et la durée des hospitalisations et entraîne des coûts de santé significativement plus élevés (3). La prévalence de la DB-RT est difficile à évaluer. En effet, en dépit d'une littérature abondante, il n'existe à ce jour pas de définition consensuelle de la RT dans la DB. Dans la littérature, nous retrouvons quatre définitions de la DB-RT :

La première définition opérationnelle a été proposée par Sachs en 1996 (4). Il a défini la DB-RT comme une dépression sans rémission malgré deux essais adéquats de classes standard d'antidépresseurs (au moins 6 semaines chacun et adéquatement dosés), avec ou sans augmentation de la posologie.

En 2003, Yatham propose de définir la DBR comme une dépression qui n'a pas répondu à un traitement par lithium, à des taux sériques de 0,8 mmol/L, administré pendant au moins 6 semaines (5). Pour lui, le lithium est le seul vrai thymorégulateur, et le TB peut se distinguer en deux groupes : entre les répondeurs et les non-répondeurs au lithium.

En 2006, Gitlin va ensuite proposer d'étendre la définition aux stabilisateurs de l'humeur (6). Il suggère d'appliquer les mêmes critères de résistance de la dépression unipolaire (DU) à la DB à condition d'ajouter la non-réponse à un traitement par thymorégulateur, seul ou en association aux antidépresseurs (AD) dans le TB : dépression sans rémission malgré deux essais adéquats de traitement antidépresseurs et/ou thymorégulateurs (au moins 6 semaines chacun et adéquatement dosés) chez un patient bipolaire.

Enfin, Pacchiarotti actualise la définition en 2009 au regard des nouvelles recommandations pharmacologiques et fait disparaître les AD du traitement de 1^{ère} ligne pour proposer des antipsychotiques de seconde génération (AP2G) (7). Il définit la DB-RT comme une DB qui

n'atteint pas la rémission ou qui survient malgré un traitement par lithium (avec un dosage plasmatique à 0.8 mEq/l) + lamotrigine (50 à 200 mg/j), ou un autre stabilisateur de l'humeur + lamotrigine (50 à 200 mg/j) ou de la quétiapine en monothérapie (>600 mg/j), ceci administré pendant au moins 8 semaines.

L'objectif de notre travail est de confronter l'avis des praticiens, experts de terrain, sur la question de la définition de la RT dans la DB, au regard des définitions retrouvées dans la littérature. Sur la base de l'analyse de ces avis, confrontés aux données actuelles de la science, nous dégagerons les principaux déterminants, trans-nosographiques, du phénomène de résistance et proposerons ensuite un modèle d'appréciation dimensionnelle dudit phénomène dans la DB-RT.

II. Matériel et méthodes

Schéma d'étude :

Notre enquête est une étude épidémiologique descriptive multicentrique transversale de juin à août 2018.

Population étudiée :

Nous avons élaboré un questionnaire semi-directif destiné aux cliniciens exerçant en psychiatrie recevant régulièrement des patients souffrant de TB dans leur exercice quotidien. Un prétest a été réalisé afin d'adapter le questionnaire à la population cible.

Nous avons inclus dans notre étude tous les médecins susceptibles de recevoir et prendre en charge des personnes souffrant d'une décompensation dépressive d'un trouble bipolaire et travaillant parmi les quatre centres hospitaliers psychiatriques de Marseille : Centre hospitalier universitaire de Sainte-Marguerite, le pôle psychiatrique de la Conception, les centres hospitaliers Valvert et Edouard Toulouse. Le recrutement des médecins s'est effectué par mail. Le recueil des données s'est effectué principalement de façon dématérialisée via un entretien semi-directif en ligne, d'une durée moyenne de 15 minutes.

Le questionnaire :

L'accès au questionnaire se faisait via le lien hypertexte envoyé par mail. Le questionnaire a été établi à partir du logiciel « google Forms ». Ce questionnaire est anonyme et comprend 10 questions, dont huit à choix multiples et deux à réponses longues (**Annexe A**).

Les trois premières questions ont permis de recueillir les caractéristiques de la population interrogée en termes de statut, de mode et de lieu d'exercice majoritaire.

Les questions 4 et 5 interrogent les praticiens sur l'existence de cas de RT dans leur patientèle bipolaire et l'estimation de sa prévalence (Questions 4 et 5).

Les questions 6 et 9 sont des questions ouvertes qui cherchaient à évaluer les critères et les facteurs de résistance pertinents pour les praticiens dans la DB.

La question 7 cherchait à évaluer la pertinence des définitions actuelles de la DB-RT aux yeux des praticiens. Pour cette question, nous avons décidé de ne pas inclure la définition de Sachs (4), mais nous avons proposé une définition généraliste se basant sur l'échec d'un thymorégulateur admis comme efficace dans la DB. La question 8 cherchait à évaluer la pertinence de certains critères dans la littérature.

Pour les questions ouvertes, nous avons réalisé une pondération sémantique selon l'ordre de citation dans la réponse cotant trois niveaux de pertinence : très pertinent, pertinent, faiblement pertinent.

III. Résultats

Taux de participation :

54 praticiens ont répondu au questionnaire. Nous avons analysé les résultats à partir de 47 réponses en excluant les réponses recueillis après le 31 août 2018. Les personnes incluses dans cette étude étaient tous des praticiens en psychiatrie, séniors pour la plupart (87.2%), travaillant très majoritairement en milieu intra-hospitalier (74.5 % contre 25.5 % en extrahospitalier) et la plupart dans un Centre Hospitalier Universitaire.

Prévalence de la DB-RT :

Sur la population interrogée, 74.5% des praticiens disait avoir dans sa patientèle des patients bipolaires RT au sens large de terme. La prévalence de la RT était évaluée entre 0 et 10 % pour 31.5 % des personnes interrogées, entre 10 et 20 % pour 33.3 % des praticiens, entre 20 et 30 % pour 20.4 %, entre 30 et 40 % pour 7.4 % de l'échantillon et supérieure à 40 % pour 7.4% de l'échantillon. Parmi les praticiens qui estiment avoir dans leur patientèle bipolaire des cas de RT, soit trois-quarts de ceux interrogés, plus de la moitié estime que le phénomène de résistance concerne au moins un patient sur dix, un tiers estime que ce phénomène concerne au moins un patient sur cinq.

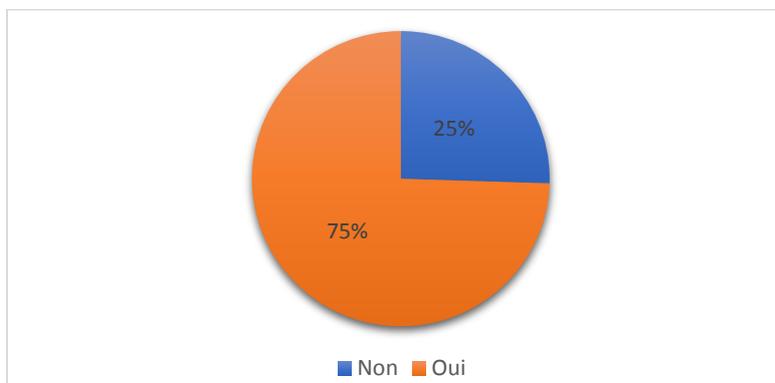


Figure 1 : Evaluation de la prévalence de la résistance au traitement dans la patientèle bipolaire.

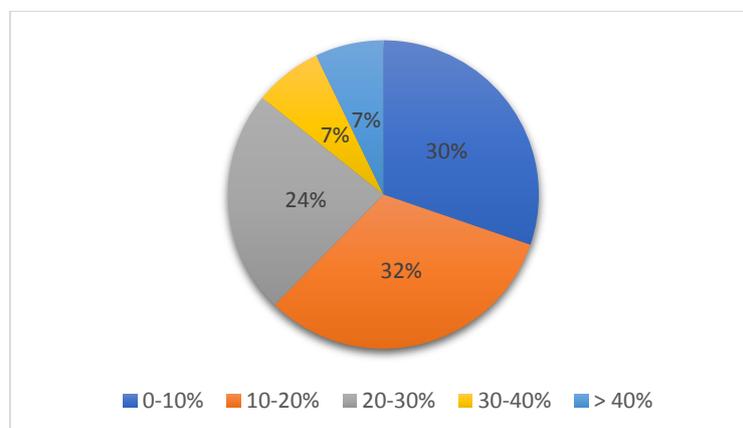


Figure 2: Estimation de la prévalence de la résistance au traitement dans la patientèle bipolaire

Les critères pertinents pour définir la DBR :

Tableau 1 : les critères de définition rapportés par les cliniciens.

Critères de définition pertinents de la DBR	Effectif	Pourcentage
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à un traitement bien conduit 	19	40,4%
- En précisant traitement « médicamenteux » ou « pharmacologique »	9	
- « Au moins 2 lignes »	4	
- « Au moins 3 lignes »	4	
Critères pharmacologiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à plusieurs lignes de thymorégulateurs (à posologie et durée efficace) 	10	21.3%
- En précisant : « au moins 2 lignes »	5	
- En précisant « Lithium, lamotrigine, quétiapine »	3	
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à un traitement par thymorégulateur(s) et antidépresseurs 	6	12,76%
- Plusieurs thymorégulateurs et plusieurs antidépresseurs	3	
- 1 thymorégulateur + plusieurs lignes d'antidépresseurs	3	
<ul style="list-style-type: none"> • Épisode dépressif chez un patient bipolaire n'ayant pas répondu à 2 lignes successives d'antidépresseurs bien conduites (posologie et durée suffisante) 	2	4.2%
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à un thymorégulateur + un antipsychotique 	1	2,1%
Critères autres que pharmacologiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Après échec des thérapeutiques alternatives de type psychothérapies 	3	6.3 %
<ul style="list-style-type: none"> • Après échec de l'électroconvulsivothérapie et des thérapies de neurostimulation 	2	4.2 %
Critères hors prescription thérapeutique		
<ul style="list-style-type: none"> • Après vérification de l'observance, notamment via des dosages sanguins médicamenteux 	6	12.7 %
<ul style="list-style-type: none"> • Après élimination de la composante somatique et des comorbidités (SAOS, hypothyroïdie, obésité, douleurs chroniques) 	4	8.5 %
<ul style="list-style-type: none"> • Après réalisation d'un historique des traitements et l'élimination d'une potentielle prescription inadéquate 	1	2.1 %

Plusieurs critères de définition ont été rapportés par les personnes interrogées qui se trouvent résumés dans le tableau ci-dessus. L'analyse de ces différents items a permis de mettre en

évidence que pour l'immense majorité des psychiatres interrogés, la « résistance » se définissait au sens d'une résistance au traitement médicamenteux, sans que se dégage très clairement de différence entre les traitements thymorégulateurs ou antidépresseurs préférentiels. Cinq psychiatres sur les 47 interrogés définissent la résistance comme la résistance aux traitements médicamenteux, mais aussi aux thérapies de neurostimulation et aux psychothérapies. Deux autres éléments cliniques aident à mieux préciser la résistance au sens de facteurs confondants à éliminer : la potentielle non-observance, une prescription inadéquate, la réalisation d'un diagnostic différentiel somatique.

Evaluation de la pertinence des définitions de la littérature :

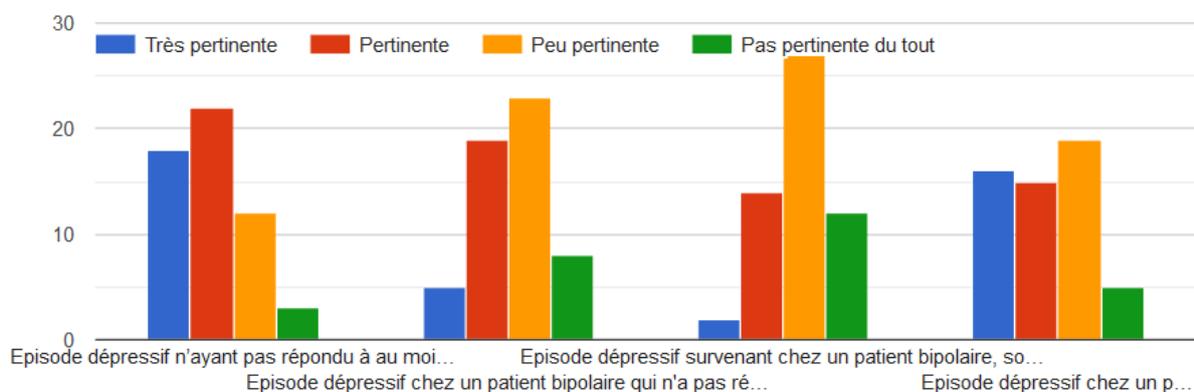


Figure 3: Evaluation de la pertinence des définitions de dépression bipolaire résistante au traitement

La définition la plus généraliste selon laquelle la DBR se définit comme un épisode dépressif survenant chez un patient bipolaire, sous traitement thymorégulateur (TR) (au singulier) admis comme efficace dans la DB se révèle statistiquement non pertinente ($p < 0.05$).

La définition évaluée comme la plus pertinente et statistiquement significative ($p < 0.05$) était la définition selon laquelle la DBR correspond à un épisode dépressif n'ayant pas répondu à au moins deux essais successifs de traitements antidépresseurs (AD) et/ou TR bien conduits en termes de dose et de durée.

La définition selon lesquelles la DBR se définit comme un épisode dépressif chez un patient bipolaire qui n'a pas répondu à un traitement par lithium, à des taux sériques de 0,8 mmol /L, pendant au moins 6 semaines ne se révèle statistiquement ni pertinente ni non pertinente.

La définition selon lesquelles la DBR se définit comme un épisode dépressif chez un patient bipolaire pour lequel une rémission n'est pas atteinte malgré l'administration, pendant au moins 8 semaines d'une bithérapie Lithium (avec un dosage plasmatique à 0.8 mEq/l) + Lamotrigine

(50 à 200 mg/j) ou d'une bithérapie Lamotrigine (50 à 200 mg/j) +un autre stabilisateur de l'humeur ou d'une monothérapie par Quetiapine en monothérapie (>600 mg/j) se révèle statistiquement ni pertinente ni non pertinente.

Evaluation de la pertinence de critères retrouvés dans la littérature :

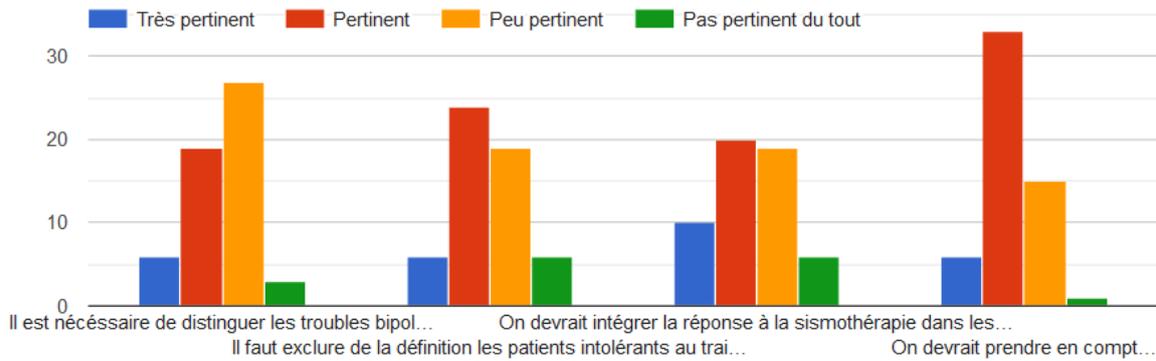


Figure 4 : Evaluation de la pertinence de certains critères dans la dépression bipolaire résistante au traitement

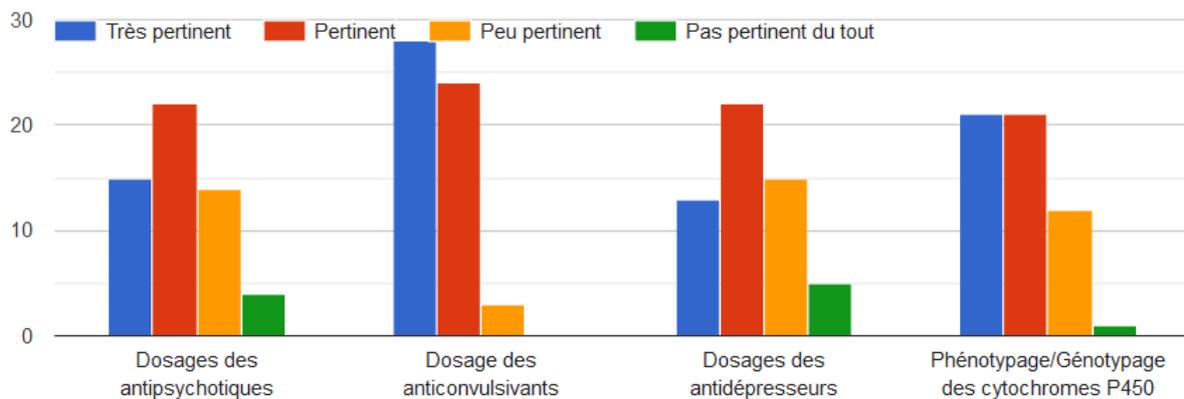


Figure 5 : Evaluation de la pertinence de certains examens complémentaires dans la dépression bipolaire résistante au traitement

Tableau 2 : Résumé des éléments pertinents pour définir la résistance au traitement dans la dépression bipolaire :

Intégrer la réponse aux psychothérapies	Critère pertinent ($p < 0.05$)
Demander les dosages plasmatiques des anticonvulsivants	Critère pertinent ($p < 0.01$)
Demander des examens de génophénotypage	Critère pertinent ($p < 0.05$)

Exploration des facteurs pertinents à rechercher devant une DBR :

Les praticiens ont mis en avant plusieurs facteurs à prendre en compte avant de parler de résistance à proprement parler dans la DB. Ces facteurs se recoupent en partie avec les critères de la question 6 : la prise correcte des médicaments, la qualité des prescriptions antérieures et la recherche d'une cause ou d'une comorbidité somatique. Un des facteurs qui est revenu très fréquemment dans les réponses sont les comorbidités psychiatriques et notamment les conduites addictives, les troubles anxieux et les troubles de la personnalité.

Tableau 3 : Les facteurs pertinents à rechercher devant une DB-RT, du plus pertinent au moins pertinent :

<ul style="list-style-type: none">• Vérifier la bonne prise médicamenteuse :<ul style="list-style-type: none">- Observance- Adhérence- Compliance- Régularité de la prise
<ul style="list-style-type: none">• Vérifier les paramètres de la prescription antérieure :<ul style="list-style-type: none">- Traitements antérieurs bien conduits- Posologie efficace- Durée suffisante- Préciser le type de traitements- Préciser le nombre de traitements essayés
<ul style="list-style-type: none">• Éliminer une cause organique<ul style="list-style-type: none">- Éliminer une cause organique sans précision- Faire bilan biologique + imagerie cérébrale- Dysthyroïdie- SAOS- Syndrome métabolique- Déficit en vitamine D, B9 ou oméga 3
<ul style="list-style-type: none">• Comorbidité (s) psychiatrique(s) :<ul style="list-style-type: none">- Comorbidité addictive<ul style="list-style-type: none">Addictions sans précision : 6Troubles de l'usage de substances : 1Usage de substances psychoactives : 2- Anxiété- Troubles de la personnalité- Comorbidité psychiatrique sans précision

<ul style="list-style-type: none"> • Examens de pharmacogénétiques à la recherche d'anomalies de métabolismes
<ul style="list-style-type: none"> • Dosages plasmatiques
<ul style="list-style-type: none"> • Vérifier le diagnostic <ul style="list-style-type: none"> - Sans précision - Durée de l'épisode - Diagnostic de TB - Critères d'EDM -
<ul style="list-style-type: none"> • Environnement psychosocial et affectif
<ul style="list-style-type: none"> • Hygiène de vie
<ul style="list-style-type: none"> • Problème de tolérance
<ul style="list-style-type: none"> • Automédication
<ul style="list-style-type: none"> • Interactions médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> • Absorption

IV. Discussion

A. La résistance pharmacologique

1. Les critères de résistance

La participation au questionnaire montre l'intérêt des praticiens au phénomène de résistance. Nous avons vu que pour la moitié des praticiens interrogés, ce phénomène concerne au moins un patient sur dix. La RT est donc un phénomène réel et auquel les praticiens sont largement confrontés.

Les praticiens définissent la DB-RT essentiellement d'un point de vue pharmacologique, conformément à ce que l'on retrouve dans la littérature. En effet, au travers des différentes questions, les critères mis en avant par les praticiens sont : le nombre de lignes nécessaires pour parler de trouble résistant, le type de traitement (antidépresseurs, thymorégulateurs, lithium, lamotrigine, quétiapine) ainsi que la posologie et la durée d'administration (traitement bien conduit). Les praticiens mettent ainsi en avant la nécessité de vérifier la qualité des prescriptions antérieures (type de traitement, nombre, posologie, durée d'administration) mais aussi de vérifier l'observance.

On retrouve ces critères dans l'article de Gitlin (6). Dans cet article de 2006, l'auteur propose une liste de critères utiles pour définir la RT dans le TB. Il propose de préciser la phase de l'épisode thymique, spécifier le nombre de traitements proposés antérieurement qui ont échoué, exclure les sujets sous AD en ce qui concerne la manie et les cycles rapides, définir la réponse attendue au traitement, spécifier le nombre de combinaisons de traitements essayés, exclure les patients dont l'épisode est précipité par une mauvaise observance du traitement (**Annexe B**).

Tableau 4 : Comparaison des critères de Gitlin et des critères retrouvés dans la littérature :

Critères de Gitlin	Critères des praticiens
Préciser la phase de l'épisode	Vérifier le diagnostic (TB, EDM) et préciser la durée de l'épisode
Préciser le nombre de traitements qui ont échoués	Vérifier la qualité des prescriptions antérieures (historique) : - Type, - Nombre, - Posologie, - Durée.
Préciser le nombre d'associations essayés	
Préciser la posologie minimale pour conclure à une efficacité	
Définir la réponse attendue	
Exclure les patients intolérants au traitement	Vérifier la tolérance
Exclure les patients dont l'épisode est précipité par un problème d'observance	Vérifier l'observance

Nous pouvons aisément voir que beaucoup de paramètres se recourent. Il existe toutefois deux points de divergence à discuter et analyser. Tout d'abord, Gitlin propose de définir la réponse que l'on attend au traitement. En effet, cela semble être un préalable inconditionnel à la définition de la résistance, au sens d'une impossibilité à atteindre l'objectif thérapeutique préalablement établi. De plus, il propose de préciser l'épisode en question à la lumière du niveau de déficience fonctionnelle.

Dans les sous-chapitres suivants, nous allons aborder les critères de résistance, un par un.

2. Définir la réponse attendue (Gitlin)

La question de la définition de la résistance est étroitement liée à la définition de la réponse que l'on attend du traitement, et plus généralement de l'idée que l'on a du trouble, de son évolution et de l'efficacité des traitements.

En pratique clinique, comment et à quel niveau placer le « curseur » de la résistance ? Faut-il défendre une vision très large et partir du principe que dès qu'un patient ne répond pas au traitement, ce patient est résistant, afin de donner les meilleures perspectives possibles à un maximum de patients ? Ou devrait-on tendre vers une position plus prudente et s'attacher à mieux cibler les patients concernés pour une prise en charge la plus adaptée possible ?

Ce regard sur la notion de résistance est variable selon les praticiens et selon les pathologies.

On peut d'ores et déjà noter qu'une des explications possibles aux résultats de l'évaluation de la pertinence des définitions par les praticiens est précisément l'influence de ce critère. En effet, le sens des termes utilisés pour les définitions proposées sont différents. Sachs et Gitlin parlent d'« absence de rémission », Yatham d'un « épisode n'ayant pas répondu au traitement » alors que Pacchiarotti parle d'un « épisode qui n'atteint pas la rémission ou qui survient malgré le traitement ».

Dans la littérature, il existe un consensus pour définir comme objectif de soins la rémission symptomatique. Un argument parmi d'autres est que les symptômes dépressifs résiduels sont des facteurs prédictifs de rechute (8). Mais la rémission clinique est généralement un phénomène hétérogène. Les deux principales questions quant à la définition de la rémission concernent le seuil d'amélioration et la durée de cette amélioration qui seraient nécessaires pour désigner l'état clinique comme une rémission.

Dans la dépression résistante, l'établissement du seuil d'amélioration dans les études de traitement s'est appuyé sur une évaluation en série utilisant des échelles d'évaluation de la dépression, souvent l'échelle de dépression d'Hamilton (HDRS). Mais les scores typiques basés sur le consensus qui indiquent une rémission, par exemple un score de 7 ou moins sur l'échelle HDRS, ne représentent pas souvent un retour à un état clinique tout à fait satisfaisant. Dans la majorité des études, la réponse au traitement dans la DB est définie comme dans la DU par la baisse de 50% sur l'échelle de Montgomery Asberg d'évaluation de la dépression (MADRS). La résistance peut aller de l'absence de réponse au traitement à la rémission partielle. En termes de seuil de durée, la définition de la rémission s'appuie également sur l'instrument d'évaluation utilisé, qui varie de 1 semaine pour l'échelle HDRS à 1 mois pour d'autres.

La définition de la réponse au traitement est complexe, en particulier dans le TB. Plusieurs facteurs doivent être considérés, y compris la réponse à long terme, la sévérité et la durée des épisodes avant et après l'introduction d'un traitement stabilisateur de l'humeur, la polymédication.

3. Préciser l'épisode

Les données du questionnaire concluent à la nécessité de s'assurer des critères diagnostiques d'un TB ainsi que les critères d'un EDM.

Quatre praticiens ont proposé de préciser *la durée* de l'épisode en question. En effet, des études ont systématiquement démontré que plus la durée de la maladie est longue, plus la réponse au traitement est faible et plus l'intervalle libre sans récurrence est court (9).

Nous verrons plus tard que *la sévérité* de celui-ci peut aussi avoir un intérêt diagnostique pour la caractérisation de la résistance dans une perspective dimensionnelle.

Gitlin propose de préciser *la phase de l'épisode* (dans notre cas, phase dépressive) et si l'épisode en question *survient au cours d'un traitement de maintenance* ou non. En clair, il serait effectivement utile de préciser s'il s'agit d'une *rechute* ou d'une *récurrence*, ou si la RT est simplement définie comme l'absence de rémission malgré le traitement bien conduit, comme c'est la plupart du temps le cas.

Par ailleurs, Gitlin propose également de préciser la déficience fonctionnelle, concept sur lequel nous reviendrons au chapitre IV E 2. d).

4. Le nombre de lignes de traitements

Dans la plupart des études, la RT est définie comme l'incapacité à répondre à un nombre spécifié de traitements antérieurs, en général deux ou trois. Nous avons vu à propos des définitions de RT que les praticiens préconisaient soit deux soit trois lignes de traitements successives avant de conclure à une résistance. Ceci peut être une explication au manque de pertinence des définitions qui ne proposent l'échec à un seul traitement : - la définition généraliste qui propose l'échec d'un thymorégulateur admis comme efficace dans la DB – Yatham qui propose la résistance au lithium.

On peut se poser la question si le nombre de traitements est vraiment un bon critère de la résistance au traitement. Dans la DU il existe des preuves suggérant que oui. En effet, plus le nombre de traitements essayés est élevé, plus il faut s'attendre à des taux de rémission plus faibles (en particulier à partir des troisième et quatrième lignes de traitements) et à des taux de rechute plus élevés pendant la phase de suivi (10). L'échec du premier traitement semble important en ce sens qu'une fois que le premier essai de traitement a échoué, le taux de réponse à chaque traitement successif diminue. Cela implique que l'échec du premier traitement constitue un point de départ significatif dans la mesure de ce continuum conceptuel.

D'un autre côté, un traitement jugé insuffisamment efficace à un moment donné peut se révéler efficace au cours d'un autre épisode

Dans la dépression résistante, il existe peu de preuves solides à l'appui de la supériorité de la substitution (switch) par rapport aux stratégies d'augmentation ainsi qu'au type de traitement utilisé dans la dépression résistante, alors que le nombre de traitements échouant séquentiellement semble indiquer une augmentation de la RT.

5. Posologie et durée

Qui dit traitement dit posologie et durée de prescription. Une prescription adaptée et de qualité est nécessaire avant de conclure un échec. Il est recommandé de prescrire un traitement à posologie minimale efficace et selon les cas les posologies peuvent être augmentées, tant que le traitement est bien toléré. Dans la dépression bipolaire, la CANMAT propose que les taux sériques de lithium soient compris entre 0.8 et 1.2 meq/L, que la lamotrigine soit prescrit à une posologie minimale de 200mg et la quétiapine entre 300 et 600 mg/j (11).

En ce qui concerne la durée, les praticiens ont majoritairement proposé un délai de six semaines. C'est aussi le délai demandé dans le traitement de la DU. A noter que si les premières définitions exigeaient un délai de six semaines, Pacchiarotti va proposer un délai de huit semaines pour conclure à un manque d'efficacité.

Afin de faciliter la lecture de l'historique thérapeutique, il est utile d'établir un chimiogramme avec les traitements essayés antérieurement avec les paramètres vus précédemment (type, nombre, posologie et durée) en précisant l'efficacité et la tolérance. En effet, il est indispensable de distinguer les changements de traitements réalisés suite à un problème de tolérance ou un problème d'efficacité.

6. Le type de traitement : les classes thérapeutiques

a) Résistance aux antidépresseurs

Deux praticiens ont proposé de définir la DBR comme une dépression persistante malgré l'usage adéquat en termes de durée et de dosage de deux traitements antidépresseurs. Cette définition correspond à la définition proposée par Sachs en 1996. C'est la première définition opérationnelle de la DBR mais elle a vite été abandonnée puisqu'elle se superpose à la définition de la dépression résistante (unipolaire). Or, la résistance au traitement ne peut se définir de la même manière pour la dépression unipolaire (DU) et la dépression bipolaire (DB), car il existe de nombreuses preuves que la dépression uni- et bipolaires sont deux entités bien distinctes. C'est pourquoi nous n'avons pas inclus cette définition à la question 7 du questionnaire.

Les arguments cliniques :

Il n'existe pas de consensus sur des différences cliniques qui pourraient distinguer dépression unipolaire et bipolaire. Néanmoins, certaines caractéristiques peuvent nous orienter pour distinguer l'un ou l'autre type de dépression. Les patients bipolaires déprimés montrent un âge d'entrée dans la maladie plus précoce, des épisodes thymiques plus courts, un nombre plus élevé d'épisodes dépressifs antérieurs, et des antécédents familiaux de TB plus fréquents (7). Les dépressions atypiques (hypersomnie, hyperphagie, membres de plomb) et psychotiques sont plus fréquentes dans la DB. On constate également un taux plus important de virage maniaque sous AD, de cycles rapides, mais aussi d'échappement thérapeutique donc de résistance. Dans une étude de 2013 comparant deux groupes de DU et DB, le ralentissement psychomoteur, l'auto-valorisation, les sentiments d'inutilité, l'appétit accru, la prise de poids, les membres de plomb, la perte d'énergie physique étaient significativement plus fréquents dans la DB que dans la DU (12). Cette distinction est importante, car devant une dépression RT, il est recommandé d'éliminer un TB. Le mauvais diagnostic ainsi qu'un traitement inadapté peut être la cause d'une RT. Certains auteurs parleront même de « pseudo-résistance » au traitement, pour la différencier d'une résistance pharmacologique. En revanche, une fois un diagnostic de bipolarité clairement posé, le doute sur une DU est en théorie impossible.

Tableau 5. Eléments anamnestiques et cliniques pouvant orienter vers un trouble dépressif unipolaire ou bipolaire (11) :

	FORMES UNIPOLAIRES	FORMES BIPOLAIRES
Histoire familiale de TB	-	+
Début du trouble	Tardif (>25ans)	Précoce (< 25ans)
Evolution	Épisodes plus longs, mais moins nombreux (moins de récurrence)	Épisodes plus courts, mais multiples
Symptomatologie	<ul style="list-style-type: none"> - Plus d'anxiété - Plus d'agressivité ouverte - Plus de plaintes somatiques - Plus de sensibilité à la douleur - Insomnie initiale - Anorexie et/ou perte de poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus de ralentissement psychomoteur - Perte d'énergie physique, membres de plomb - Plus de variations dans le tableau clinique d'un épisode à un autre - Plus grande labilité émotionnelle au cours d'un même épisode - Plus grande durée de sommeil (ou hypersomnie) - Hyperphagie et/ou prise de poids - Caractéristiques psychotiques

Les arguments paracliniques :

Des différences en neuro-imagerie ont également été constatées. En 2013, Almeida et Phillips ont fait une synthèse des études de neuro-imagerie qui ont directement comparé les patients déprimés unipolaires et bipolaires. Ils en ont trouvé huit. Les résultats de ces études suggèrent des anomalies au niveau de la substance blanche (anomalies de connectivité et d'hyperintensité) qui seraient plus répandues dans la DB que dans la DU. Il y aurait également une réduction de volume de l'habenula, au niveau de l'épithalamus, chez les patients atteints de DB, absente chez les patients atteints de DU. Les auteurs concluent qu'il existe des processus pathophysiologiques différents dans la DU et la DB (13).

Les arguments thérapeutiques : la place des antidépresseurs dans la DB :

Pour Gitlin, les deux principales différences entre l'algorithme de traitement de la DU et la DB sont la place plus importante des stabilisateurs de l'humeur dans le traitement aigu de la DB et les effets déstabilisants des AD chez les patients bipolaires (6).

Aujourd'hui, la prescription d'AD dans le TB reste toujours débattue du fait de risque d'instabilité thymique pouvant aller jusqu'à l'apparition d'éléments de mixité, d'un virage maniaque ou de cycles rapides. C'est d'ailleurs par ce biais là que certains TB sont diagnostiqués.

En ce qui concerne la sécurité de la prescription des AD, une méta-analyse qui compare les taux d'élévation de l'humeur associés à la prescription d'AD dans les TB de type I et II, a rapporté qu'ils étaient significativement moins fréquents dans le type II que le type I et concernent presque exclusivement des signes hypomaniaques plutôt que maniaques (14). Dans le TB de type II, les taux de virage étaient faibles, même au cours d'une monothérapie par AD, même avec des AD considérés à risque de virage élevé dans le TB de type I comme la Venlafaxine ou les AD tricycliques. Un rapport du groupe de travail de l'ISBD a également conclu que leur rapport bénéfice/risque était plus favorable dans le TB de type II et proposent dans leurs recommandations des AD dans le traitement de la DB de type II (15).

Il faut pondérer ces conclusions en soulignant que même si ce risque de virage est faible et qu'il ne s'agit que de signes hypomaniaques, celui-ci existe et que, en dehors d'un réel virage, l'instabilité thymique qui peut en découler est très préjudiciable, à court terme lors du traitement de l'épisode aigu, mais surtout à long terme. Dans cette méta-analyse, les taux moyens d'élévations de l'humeur associées aux AD dans les études comparant le TBI et TBII étaient respectivement de 14,2% et 7,1% dans les essais aigus (moins de 16 semaines) et de 23,4% et 13,9% respectivement dans les études de maintenance. La population TBII présentait un taux de virage (hypomaniaques) de près de 7 % dans les épisodes aigus et près de 14% dans la phase de traitement de maintenance. Ceci montre que le risque de virage est plus important pendant la phase de maintenance. Or, l'objectif de la prise en charge du TB n'est pas seulement de traiter les symptômes dépressifs mais d'éviter les rechutes, les virages et globalement l'instabilité thymique. Nous pouvons en conclure que les traitements AD peuvent être utilisés dans la DB (dans la phase aigüe), mais sous couvert d'un traitement stabilisateur de l'humeur. La prescription dans le cadre d'une hospitalisation sous surveillance rapprochée est plus sûre.

Dans la DB, l'ISBD et la CANAMAT proposent dans leurs recommandations thérapeutiques 2018 l'utilisation des AD en seconde ligne : pour le TB I, les AD peuvent être utilisés comme

thérapie adjuvante uniquement, c'est-à-dire systématiquement associés à un ou plusieurs stabilisateurs ; pour le TB II, ils peuvent être utilisés comme traitement adjuvant ou même utilisés en monothérapie. Les AD gardent donc, sous couvert d'un traitement thymorégulateur et d'une surveillance rapprochée, une place dans la DB, mais en seconde ligne (11).

La DBR ne peut pas reposer uniquement sur l'échec des traitements AD puisque ceux-ci ne sont pas couramment utilisés comme agents de première intention pour le traitement de la DB.

b) Résistance aux thymorégulateurs

Dans la question ouverte à propos des critères de définitions de la DBR, la majorité des cliniciens proposent de définir la DBR de façon générale comme une dépression persistante malgré l'utilisation d'un ou plusieurs thymorégulateurs. La question qui se pose alors est qu'entendons-nous par le terme « thymorégulateur » ? Trois praticiens ont proposé de préciser les traitements thymorégulateurs évoqués : un propose « thymorégulateur dont le lithium » et deux proposent « lithium, lamotrigine, quétiapine ».

Le lithium, le thymorégulateur prototype

La découverte du lithium a profondément révolutionné la prise en charge des troubles de l'humeur. Au XIX^{ème}, il est d'abord utilisé contre la goutte. Charcot consacra sa thèse de médecine à la diathèse urique et recommanda ensuite 25 à 50 cg de carbonate de lithium dans le traitement de celle-ci. Au Danemark, plusieurs publications ont fait le lien entre la diathèse urique et la dépression périodique. Les frères Lange rapportent les premiers cas d'efficacité du lithium dans le traitement curatif et prophylactique de la dépression périodique. Leurs travaux sont à l'origine de l'introduction du lithium en psychiatrie et plus précisément dans le traitement des troubles de l'humeur. John Cade publie en 1949 la première étude non contrôlée qui montre l'efficacité des sels de lithium sur la crise maniaque. Cette publication marque la naissance de la psychopharmacologie moderne et consacre le lithium comme premier psychotrope. A la suite de cette publication, plusieurs travaux sont lancés dans le monde entier qui confirmeront le lithium comme traitement de choix de la crise maniaque. Le monitoring de la lithémie mis au point par l'équipe de M. Schou ouvre une voie rationnelle de la prescription des sels de lithium dans la maladie maniaco-dépressive. Néanmoins, ce traitement est purement symptomatique : son arrêt entraîne inévitablement une rechute. Les auteurs proposent donc de prescrire ce traitement au long cours, à une posologie plus basse pour le traitement d'entretien. En 1974, la Federation and Drug Administration (FDA) approuve l'utilisation du lithium dans le traitement prophylactique du TB aux Etats-Unis (16).

Même s'il n'existe pas de définition officielle du terme « thymorégulateur », pour la plupart des auteurs, un thymorégulateur est un médicament qui démontre une efficacité curative et prophylactique. Le terme « normalisateur thymique » a été proposé pour la première fois par M. Schou en 1963 en référence aux propriétés préventives du lithium sur les récurrences maniaques et dépressives (17). Le concept contemporain de thymo-régulation a émergé dans les années 1970, notamment sur les bases des études confirmant l'effet du lithium sur la prévention des récurrences. Ainsi, la réponse à la question « qu'est-ce qu'un thymorégulateur ? » a-t-elle longtemps été simple : « c'est le lithium ». Bauer et Mitchner proposent une définition selon laquelle un médicament thymorégulateur doit remplir les quatre critères suivants : effet curatif sur les symptômes maniaques, effet curatif sur les symptômes dépressifs, prévention des symptômes maniaques et prévention des épisodes dépressifs. Selon ces critères, seul le lithium peut être considéré comme un thymorégulateur (18).

La définition de Yatham

Au même moment, Yatham propose de définir la DBR comme une dépression qui n'a pas répondu à un traitement par lithium, à des taux sériques de 0,8 mmol /L, administré pendant au moins 6 semaines (5).

Le raisonnement est le suivant : le TB est une maladie récurrente avec des rechutes maniaques, mixtes ou dépressives. Par conséquent, lorsqu'un patient bipolaire se présente pour un traitement dans une phase dépressive, l'objectif du traitement devrait être non seulement de soulager les symptômes dépressifs, mais également de prévenir de nouvelles récurrences d'épisodes dépressifs et maniaques. En d'autres termes, le traitement choisi devrait être 1) efficace dans le traitement des symptômes dépressifs bipolaires aigus, 2) avoir une efficacité dans la prévention d'autres épisodes dépressifs et / ou maniaques et 3) ne devrait pas pouvoir induire un changement de polarité ou aggraver l'évolution de la maladie en induisant un cycle rapide. Selon Yatham, la définition de la résistance devrait tenir compte des agents susceptibles d'être prescrits en première intention (et remplissant les critères évoqués précédemment) et à ce stade, le lithium est le traitement de première intention, car c'est le seul traitement pour lequel il existe des données claires et un consensus d'experts large. Par conséquent, d'un point de vue pragmatique, Yatham propose de définir la DBR résistante comme une dépression qui n'a pas répondu à un traitement par lithium à des taux sériques de 0,8 mmol/L pendant 6 semaines minimum. Cette définition est intéressante car cela permettrait de classer artificiellement les patients en deux groupes : répondeurs ou non répondeurs au lithium. Cette distinction est

intéressante, car elle a permis d'isoler les facteurs prédictifs de réponse au traitement par lithium et de montrer qu'il existe aujourd'hui des preuves suggérant que les répondeurs au lithium feraient partie d'un même phénotype bipolaire

Les facteurs prédictifs de réponse au lithium

Dans la littérature, on retrouve des facteurs prédictifs de réponse au traitement par lithium et il existe aujourd'hui des preuves suggérant que les répondeurs au lithium feraient partie d'un même phénotype bipolaire. Il a été proposé de différencier deux formes de TB : une forme non progressive, récurrente et sensible au lithium et une autre plus chronique et nécessitant un traitement antipsychotique.

Tableau 6. Facteurs cliniques prédictifs d'une bonne ou d'une mauvaise réponse au lithium :

Facteurs prédictifs	Bonne réponse au lithium	Mauvaise réponse au lithium
Antécédents familiaux	Trouble bipolaire, bonne réponse au lithium	
Type	I	II
Age de début	Moyen	
Co morbidités		Abus de substances
Caractéristiques des épisodes	Polarité positive du 1 ^{er} épisode, euphorie (manie), ralentissement psychomoteur (dépression)	Etats mixtes, cycles rapides, manie dysphorique, symptômes non congruents à l'humeur
Séquence	Manie-Dépression-Intervalle libre	
Intervalle libre	Asymptomatique	Symptômes résiduels

L'isolement de ce sous-groupe de patients bipolaires qui répond au lithium a motivé des travaux de recherche de raffinement phénotypique, c'est-à-dire sur la caractérisation d'autres sous-groupes qui diffèrent de l'ensemble de la population bipolaire en ce qui concerne la présentation clinique, l'évolution de la maladie, les antécédents familiaux, les comorbidités et/ou la réponse au traitement à long terme. L'isolement de plusieurs sous-groupes homogènes dans le TB en fonction de la réponse au traitement pourrait être très utile en pratique clinique puisque cela permettrait de prescrire rapidement un traitement adéquat et d'augmenter les chances de réponse et donc de diminuer le pourcentage de résistance. Le patient se verrait prescrire un traitement dont on sait qu'il a plus de chance d'agir ; cela permettrait de réduire considérablement la durée d'errance thérapeutique et aurait une influence positive sur l'évolution et le pronostic. A terme, les chercheurs espèrent pouvoir identifier des biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement.

En 2005 déjà, ALDA part du principe que la complexité du TB et que les difficultés à laquelle sont confrontés les chercheurs dans ce domaine sont liés à l'hétérogénéité de ce trouble, sur le plan clinique, génétique et en termes de réponse au traitement (19).

Il propose d'identifier des sous-types de TB avec des caractéristiques communes en se basant sur la présentation clinique, l'évolution de la maladie, les antécédents familiaux et la réponse au traitement à long terme. Il propose ainsi une classification basée sur trois sous-types principaux : le TB classique ou épisodique, le TB psychotique et le TB caractérologique, qui inclut des cas avec des caractéristiques distinctes et des schémas spécifiques de réponse médicamenteuse pouvant conduire à un traitement plus ciblé.

Figure 6. Les trois sous-types de TB selon Alda.

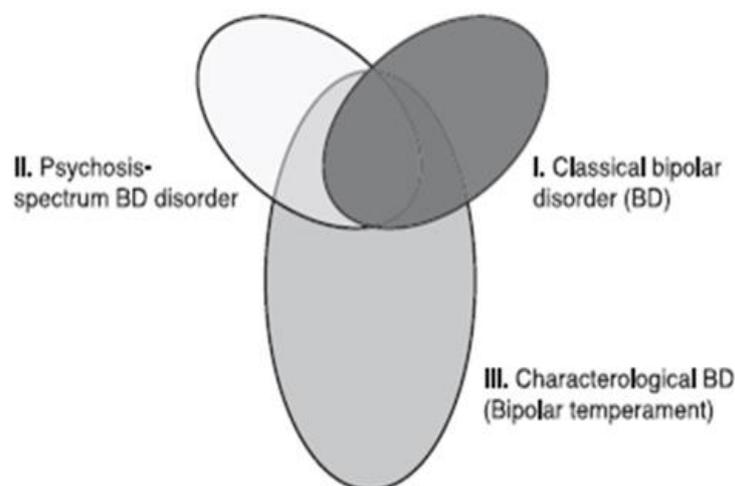


Tableau 7. Les caractéristiques des trois différents sous-types du TB.

	Classique	Spectre psychotique	Caractérologique
Manie	Euphorie, éléments psychotiques congruents à l'humeur	Irritabilité, éléments psychotiques non congruents à l'humeur	Hypomanies, impulsivité, agitation
Dépression	Mélancolie	Syndrome pseudo-déficitaire, altération des fonctions neurocognitives	Colère, irritabilité
Dysrégulation thymique		Labilité émotionnelle	Labilité et réactivité émotionnelle
Comorbidités	Peu fréquentes	Fréquentes (Troubles de l'usage de substances)	Fréquentes (Troubles anxieux, TOC, TADAH, troubles de la personnalité (type borderline))
Clinique	Episodique, rémission totale entre les épisodes	Rémission partielle, symptômes résiduels	Rémission partielle, cycles rapides
Histoire familiale	TB, dépression récurrente	Schizophrénie, troubles schizo-affectifs, dépression	Dépression, anxiété, troubles de l'usage de substances, impulsivité
Réponse aux traitements	Lithium ?	AP2G ?	AC ?

Pour ALDA, les données disponibles suggèrent fortement que le trouble bipolaire sensible au lithium est le phénotype bipolaire central, typique, caractérisé par un rôle plus important des facteurs génétiques. Il justifie ses propos par le fait que les répondeurs au lithium ont généralement des antécédents familiaux de TB (souvent sensibles au lithium). Ils diffèrent des patients répondeurs à d'autres médicaments stabilisant l'humeur de part leurs antécédents familiaux, mais aussi d'autres caractéristiques cliniques. Les investigations génétiques moléculaires du TB sensible au lithium indiquent éventuellement plusieurs locis liés à et/ou associés à la maladie (20).

Cette hétérogénéité (clinique et en termes de réponse au traitement) que l'on retrouve dans le TB s'est probablement accentuée depuis l'élargissement de cette catégorie diagnostique et l'apparition de la notion de spectre bipolaire.

Si le phénotype bipolaire central/typique se rapproche de l'entité nosologique classiquement décrit, les deux autres types peuvent être considérés comme des TB à la frontière d'autres troubles psychiatriques : la schizophrénie et autres troubles schizo-affectifs ; les troubles de la personnalité et les troubles anxieux.

Place du lithium dans la DB aujourd'hui :

Le lithium est un traitement efficace dans le TB. Néanmoins, les recommandations divergent en ce qui concerne la place du lithium dans le traitement curatif de la DB. Si les recommandations de The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) la rétrograde au niveau de preuve D (21), le CANAMAT maintient le lithium en première intention dans la DB de type I et en seconde intention pour la DB de type II (11). Les dernières recommandations de la WFSBP en ce qui concerne la prise en charge de la DB remontent à 2010. Nous nous sommes donc basés sur les nouvelles recommandations de la CANMAT et l'ISBD, publiées cette année. Ces recommandations sont organisées en fonction de la polarité de l'épisode, de la sévérité de l'épisode et selon si le TB est de type I ou II.

Dans la DB de type I :

Dans le seul grand essai en double aveugle contrôlé par placebo mené à ce jour, le lithium n'était pas plus efficace que le placebo pour le traitement de la DB aiguë. Mais, les taux moyens de lithium sérique dans cette étude n'étaient que de 0,61 mEq/L. D'après les auteurs, ce taux pourrait expliquer l'absence d'efficacité, car une étude antérieure a montré que lorsqu'on utilise le lithium en monothérapie, les taux sériques devaient se trouver à $\geq 0,8$ mEq/L. En effet, on peut se dire que lors de la prescription d'un traitement par lithium, les taux sériques à atteindre

vont dépendre non seulement de la forme de lithium utilisée (libération immédiate ou prolongée), de l'épisode (manie, dépression, phase de maintenance), mais également des associations éventuelles de traitement.

En outre, plusieurs petits essais croisés ont montré des taux de réponse significativement plus élevés au lithium que le placebo chez les patients présentant une DB aiguë. De plus, l'étude STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) a suggéré que les stabilisateurs de l'humeur, y compris le lithium, sont des stabilisateurs de l'humeur, mais aussi des AD dans le traitement de la DB aiguë (22). Dans cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo, 117 patients ambulatoires présentant un TB en phase dépressive ont été randomisés pour recevoir un traitement par paroxétine, imipramine ou un placebo (associés au lithium) pendant 10 semaines. Les patients ont été stratifiés sur la base de leurs taux sériques de lithium déterminés lors de la visite de dépistage (élevée: > 0,8 meq/L ; faible : <= 0,8 meq/L). L'efficacité a été évaluée en fonction de l'évolution par rapport aux valeurs initiales de l'échelle de dépression d'Hamilton et de l'échelle de gravité de la maladie (Clinical Global Impression). Pour les patients présentant des taux sériques élevés de lithium, la réponse antidépressive à la fin de l'étude ne différait pas significativement de celle du placebo. Cependant, la paroxétine et l'imipramine étaient toutes deux supérieures au placebo chez les patients présentant un faible taux de lithium sérique. Les auteurs concluent que les AD ne sont pas forcément un traitement d'appoint utile chez les patients souffrant de dépression bipolaire avec des taux sériques élevés de lithium. Cependant, le traitement AD peut être bénéfique pour les patients ne pouvant tolérer des taux sériques élevés de lithium ou présentant des symptômes réfractaires aux effets AD du lithium.

Au vu de ses résultats et étant donné que le lithium a clairement démontré son efficacité dans la prévention des épisodes thymiques et le traitement de la manie aiguë, la CANMAT justifie le lithium comme agent de première ligne pour la DB I. Selon nos études, un taux sérique minimal de lithium Li (de 0,8-1,2 mEq/L) serait nécessaire pour assurer l'efficacité clinique.

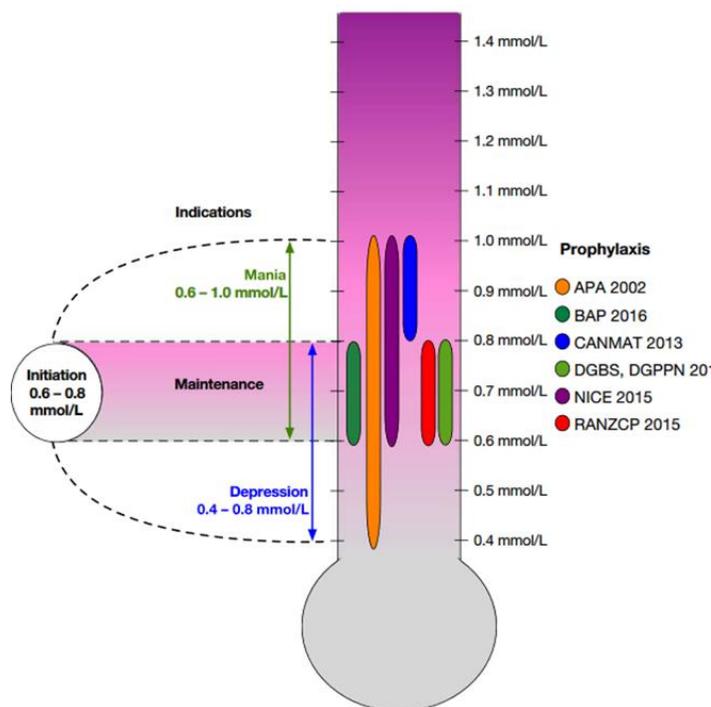
Dans la DB de type II :

Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle de 16 semaines, le lithium (monothérapie), la sertraline (monothérapie) et l'association lithium / sertraline ont été associés à des taux similaires de réponse au traitement dans la DB II. Des données supplémentaires proviennent d'un essai en simple aveugle qui a montré que le lithium était aussi efficace que la lamotrigine dans le traitement de la DB II pendant 6 semaines. Toutefois, aucune de ces études n'a eu un bras placebo.

Les données issues de contrôles comparatifs avec placebo proviennent de 4 petites études croisées contrôlées par placebo menées dans les années 1960 et 1970. Les résultats ont été rapportés séparément pour la DB I et II mais étaient similaires (23–25). En revanche, dans la seule étude moderne en groupe parallèle contrôlée par placebo, le lithium n'était pas supérieur au placebo dans la DB II. En outre, le lithium était moins efficace que la venlafaxine dans un essai contrôlé randomisé de 12 semaines.

Une explication potentielle pourrait être liée aux concentrations sériques de lithium. Les taux de lithium variaient entre 0,8 et 1,3 mEq/L et se situaient à l'extrémité supérieure de cet intervalle dans les essais randomisés contrôlés par placebo les plus anciens, où le lithium était efficace, alors que dans le cas de l'essai randomisé contrôlé par placebo négatif, le taux sérique moyen de lithium était inférieur ($< 0,61$ mEq / L). Les taux sériques de lithium auraient-ils évolué au fil du temps ? En tout cas, encore aujourd'hui, les taux recommandés par les différentes sociétés savantes divergent.

Figure 7. Les objectifs de lithémie selon les différentes sociétés savantes :



On voit que les valeurs proposées de la CANMAT se situent sur la fourchette haute. Selon les auteurs, sur la base des études contrôlées par placebo, un taux sérique de 0,8 à 1,2 mEq/L semble le plus susceptible d'être bénéfique. Les auteurs estiment que, puisque le lithium a fait ses preuves dans la dépression aiguë, mais joue également un rôle dans la prévention des épisodes thymique dans la DB II, le lithium devrait être recommandé comme agent de deuxième ligne pour la dépression du DB II.

Dans une littérature plus ancienne, d'autres auteurs avaient déjà montré une meilleure protection avec des lithémies élevées (0.8 à 1 mmol/L), mais ce gain d'efficacité était contrebalancé par la survenue d'effets indésirables qui pouvaient limiter l'observance (26).

Certains patients peuvent cependant nécessiter des lithémies plus faibles (0.3 à 0.6 mmol/L), en particulier les sujets âgés. Dans tous les cas, il importe de déterminer la lithémie minimale efficace pour chaque individu. M. Schou insiste sur les conséquences d'une variation, même minime de la lithémie (0.1 à 0.2 mmol/L) et conseille un contrôle plasmatique dès l'apparition d'effets indésirables ou de signes annonçant une récurrence. Il relativise la valeur des fourchettes lithémiques proposées et conseille de déterminer pour chaque patient le chiffre de lithémie optimale (meilleure efficacité pour des effets indésirables minimaux). Le dosage de la concentration intra-érythrocytaire peut permettre un meilleur ajustement posologique, car le taux intraglobulaire apparaît être un meilleur indicateur de la concentration intracérébrale que la concentration plasmatique. M. Schou signale à ce sujet que la baisse de 30% de la lithémie entraîne une nette amélioration de la tolérance (27).

La définition de Yatham proposée aux praticiens dans notre questionnaire ne se révèle pas statistiquement significative. Une explication se trouve probablement dans le fait qu'aujourd'hui le lithium n'est pas le seul traitement prescrit en première intention et que les définitions reposent sur l'échec d'au moins deux lignes de traitements.

Evolution de la classe des thymorégulateurs, les anticonvulsivants :

Le lithium a longtemps été considéré comme l'unique thymorégulateur, mais la classe des thymorégulateurs a ensuite été élargie aux molécules anticonvulsivants. Dans les années 1990, lorsque ont été élaborés les premières recommandations internationales aux Etats-Unis, plus de 100 experts ont recommandé que les « thymorégulateurs » (lithium et anticonvulsivants) soient utilisés en première intention à tous les stades du TB. Cet élargissement n'a pas généré d'interrogations notables sur la définition de cette classe.

Dans le questionnaire, à aucun moment on ne fait la différence entre lithium et autres classes. On peut supposer que par le terme « thymorégulateur » les praticiens entendent au moins le lithium et les molécules anticonvulsivantes.

Aujourd'hui le valproate, la lamotrigine et la carbamazépine sont des traitements courants du TB.

Tableau 8. Les recommandations de la CANMAT/ISBD (2018) :

Anticonvulsivants	DBI	DBII
Traitement de l'épisode aigu		
1 ^{ère} ligne	Lamotrigine Valproate (traitement adjuvant)	-
2 ^{nde} ligne	Divalproex	Lamotrigine
3 ^{ème} ligne	Carbamazépine	Divalproex
Traitement de maintenance		
1 ^{ère} ligne	Divalproex Lamotrigine	Lamotrigine
2 ^{ème} ligne	Carbamazépine	-
3 ^{ème} ligne	Gabapentine	Carbamazépine Divalproex

La lamotrigine, indiquée en première ligne dans le traitement de la DB de type I :

La monothérapie par lamotrigine n'était pas supérieure au placebo dans quatre essais en double aveugle contrôlés contre placebo dans la DB I (28).

Cependant, une méta-analyse des données de patients issues d'essais comparatifs randomisés comparant la lamotrigine à un placebo a montré qu'il existe des preuves cohérentes que la lamotrigine a un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs dans la phase dépressive du TB (29). En outre, les problèmes méthodologiques posés par les essais ont probablement conduit à sous-estimer l'effet de la lamotrigine : la courte durée des essais (8 semaines dans la plupart des essais), couplé à la longue durée d'action du traitement, a conduit les patients à prendre la

dose finale (200 mg dans la plupart des essais) pendant une courte période seulement (environ deux semaines). De plus, la lamotrigine était supérieure au placebo sur l'échelle de dépression (MADRS) dans l'une des études, et les modifications des symptômes à cette échelle ont depuis été utilisées pour démontrer l'efficacité d'autres agents de la dépression bipolaire aiguë. Enfin, l'ajout de la lamotrigine au lithium était supérieur à l'ajout d'un placebo au lithium. Par ailleurs, la bonne tolérance à court et à long terme de la lamotrigine est un avantage majeur.

Pris ensemble, les auteurs estiment que ces données justifient la recommandation de la lamotrigine dans la dépression bipolaire aiguë avec un niveau de preuve 2 au moins. De plus, puisque la lamotrigine a également démontré son efficacité dans le traitement d'entretien et qu'elle présente d'excellentes caractéristiques de tolérance, les auteurs la recommandent comme traitement de première ligne pour la DB.

La lamotrigine recommandée en seconde intention dans la DB de type II :

La monothérapie par la lamotrigine a été étudiée dans deux essais portant sur la DB II : une dans laquelle 221 patients ont reçu 200 mg/jour de lamotrigine ou un placebo pendant 8 semaines et une seconde dans laquelle 206 patients (de type I et II) ont reçu 100 à 400 mg/jour de lamotrigine pendant 10 semaines. Les deux ont produit des résultats négatifs. Une méta-analyse a confirmé que la lamotrigine n'était pas supérieure au placebo dans la DB II, bien qu'elle se soit montrée plus efficace que le placebo dans la DB I (28).

Plusieurs lacunes méthodologiques ont probablement abouti à ces résultats : le délai d'action de la lamotrigine et une dose cible inférieure à celle utilisée en pratique clinique et dans les études de maintenance où la lamotrigine montre une efficacité.

En revanche, un essai contrôlé randomisé en simple aveugle avec une dose relativement élevée (dose maximale finale de 300 mg) et une durée plus longue (16 semaines) a montré que la monothérapie par la lamotrigine était aussi efficace que le lithium (taux sériques moyen 1,1 mEq/L) dans la DB II (30).

Deux grands essais contrôlés randomisés et un essai ouvert de 12 semaines ont également indiqué que la lamotrigine adjuvante était efficace, mais n'avaient pas rapporté de résultats spécifiques pour la DB II.

Enfin, la lamotrigine est efficace dans la prévention des rechutes dépressives dans la TB I et II. Compte tenu de tous ces facteurs, la CANMAT recommande la lamotrigine en tant que traitement de deuxième intention, en particulier pour les patients qui peuvent tolérer un effet lent et retardé.

Evolution de la classe des thymorégulateurs, les antipsychotiques de seconde génération :

La question de la définition d'un thymorégulateur est devenue plus problématique depuis que la limite entre la classe des AP et la classe des thymorégulateurs « conventionnels » est remise en cause, à la suite des obtentions d'AMM des AP2G dans le traitement du TB. Les AP ont longtemps été considérés comme des traitements adjuvants et leur utilisation à long terme était déconseillée du fait du risque d'effets secondaires. L'arrivée des AP2G a progressivement fait basculer les AP du niveau de molécules adjuvantes à celui de molécules thymorégulatrices. Les AP2G sont considérés comme efficaces dans les phases aiguës et de consolidation dans la DB I et II, avec pour représentant « iconique », la quétiapine. Pourtant, malgré ces indications, certains auteurs estiment qu'on ne peut pas inclure des médicaments dans la classe des thymorégulateurs « simplement » sur la base de leurs efficacité curative des épisodes bénéfiques ; ils ne devraient pas vraiment être considérés comme thymorégulateurs au sens strict. En l'absence de définition consensuelle, certains auteurs plaident pour que la classe des thymorégulateurs soit de nouveau restreinte à une seule molécule : le lithium ; d'autres proposent de différencier les « vrais thymorégulateurs » ou « conventionnels » des thymorégulateurs adjuvants (AP2G). D'ailleurs, un praticien a proposé de définir la DBR sur le critère de la résistance à un thymorégulateur + un antipsychotique.

Tableau 9. La place des AP2G dans la DB aujourd'hui.

	DBI	Niveau de preuve	DBII	Niveau de preuve
Traitement de l'épisode aigu				
1 ^{ère} ligne	Quétiapine	1	Quétiapine	1
	Lurasidone	2		
2 ^{nde} ligne	Cariprazine	1	-	
	Olanzapine+fluoxétine	2		
3 ^{ème} ligne	Olanzapine	1	Ziprasidone	3
	Aripiprazole	4		
Traitement de maintenance				
1 ^{ère} ligne	Quetiapine	1	Quetiapine	1
	Asenapine	2		
	Aripiprazole	2		
2 ^{nde} ligne	Olanzapine	1	-	
	Risperidone	1		
	Palliperidone	2		
	Lurasidone + Li/DVP	3		
	Ziprasidone + Li/DVP	2		
3 ^{ème} ligne	Aripiprazole + lamotrigine	2	Risperidone	4
	Clozapine	4		
		2		
	Olanzapine+fluoxétine			

La définition de Gitlin

Elle repose sur les recommandations préconisées au moment de sa genèse mais déjà à ce moment-là, la définition repose sur l'échec du lithium ou de la lamotrigine ou de l'olanzapine associée à un AD.

Dans sa forme, la définition de Gitlin se relève être la définition la plus pertinente aux yeux des praticiens. Les éléments de cette définition sont : - un épisode sans rémission (actuellement ce qui est reconnu comme objectif de soin comme nous avons pu le voir précédemment), - l'échec d'au moins deux lignes de traitements, - le type de traitement : thymorégulateurs et/ou antidépresseurs, - une durée d'administration de six semaines, - à posologie efficace, chez un patient bipolaire.

Le seul élément discutable est le type de traitement. En effet, nous avons vu que les AD gardent une place dans le traitement de la DB mais pas en première ligne. Or, les différentes définitions de RT reposent sur l'échec des traitements de première ligne.

Une des hypothèses que l'on peut émettre est la prescription d'AD en première ligne par les praticiens dans la DB. L'autre, et celle qui nous intéresse, est celle de la différence de conception autour de la définition de la DB-RT.

La définition de Pacchiarotti

En 2009, Pacchiarotti propose de nouveaux critères de définition et de sévérité pour la DB-RT. Elle prend en considération l'existence de nouveaux produits comme la quétiapine ou de nouvelles indications thérapeutiques dans la DB comme la lamotrigine. Pacchiarotti estime qu'un épisode dépressif survenant chez un patient bipolaire, sous traitement thymorégulateur admis comme efficace dans la DB, signifie que ce traitement n'est pas efficient. Pour les auteurs, la survenue de cet épisode thymique signe la première étape dans la résistance au traitement. Les auteurs proposent que le premier niveau de résistance dans la DB soit la survenue d'un nouvel épisode dépressif ou alors un épisode pour lequel on n'arrive pas à atteindre la rémission malgré un traitement administré pendant au moins 8 semaines à base de lithium (avec un dosage plasmatique à 0.8 mEq/l) associée à de la lamotrigine (50 à 200mg/j), ou u un autre stabilisateur de l'humeur associée à la lamotrigine (50 à 200mg/j), ou de la quétiapine en monothérapie (>600mg/j) (**Annexe C**).

Devant une telle résistance, les auteurs recommandent alors d'augmenter la posologie jusqu'à la dose maximale tolérée et de contrôler les taux plasmatiques si cela est possible, puis d'essayer des associations de traitements. En effet, une association n'est pas forcément plus dangereuse ou moins tolérée qu'une monothérapie à haute dose. Certaines associations intelligentes vont permettre de jouer sur plusieurs mécanismes d'actions sans avoir trop d'effets indésirables.

Ainsi, Pacchiarotti et al. proposent par des associations de traitements plusieurs niveaux de résistance, en différenciant les DB I et II, puisque les recommandations thérapeutiques sont différentes pour les DB I et II. Ainsi sont décrit des paliers de traitement (de 1 à 4) et des niveaux de résistance en fonction de l'échec de ces traitements.

Notons que pour les praticiens, le fait de distinguer les TB de type I et II n'était pas significativement pertinent.

Le premier niveau de résistance correspond à l'échec du palier 1, le second, la DB réfractaire correspond à l'échec des traitements de paliers 1 et 2 etc.

Tableau 10. Les niveaux de résistance de Pacchiarotti pour la DB de type :

Palier 1	<ul style="list-style-type: none"> - Lithium + Lamotrigine - Autre stabilisateur + Lamotrigine - Quetiapine 	Echec du palier 1 ⇒ DBI résistante
Palier 2	<ul style="list-style-type: none"> - Quetiapine + Lamotrigine - Olanzapine + Fluoxétine. 	Echecs des paliers 1 et 2 ⇒ DBI réfractaire
Palier 3	<ul style="list-style-type: none"> - Optimisation des doses dans les associations précédentes - Lithium (0,8 mEq/l) + ISRS (20-40mg) ou Bupropion (150-300mg) - Quetiapine (>600mg) + IRSR(20-40mg) ou Bupropion (150-300mg) - Traitement précédent + adjuvant : Pramipexole 1,7mg/j ou Modafinil (100-200mg) 	Echec des paliers 1, 2 et 3 : ⇒ intraitable
Palier 4	<ul style="list-style-type: none"> - Electroconvulsivothérapie 	Echec des paliers 1, 2, 3 et 4 ⇒ DB I « involutionnelle »

Tableau 11. Les niveaux de résistance dans le DB de type II :

Palier 1	Quétiapine (300-600 mg) Lithium (0,8 mEq/l) + Lamotrigine (50-200 mg) Autre stabilisateur + Lamotrigine (50-200 mg)	Echec du palier 1 ⇒ DB II résistante
Palier 2	Quétiapine (300-600 mg) + ISRS ou Bupropion Lithium + ISRS ou Bupropion	Echec des paliers 1 et 2 ⇒ DB II réfractaire
Palier 3	Quétiapine + IMAO Lithium + IMAO Nouveaux traitements adjuvants : Pramipexole ou Modafinil	Echec des paliers 1, 2 et 3 ⇒ DB II intraitable
Palier 4	Electroconvulsivothérapie	Echec des paliers 1,2,3 et 4 ⇒ DB II « involutive »

Tableau 12. Les niveaux de résistance proposé par un praticien (issu du questionnaire) :

Niveau 1	Résistance à un thymorégulateur
Niveau 2	Résistance à une association de thymorégulateurs incluant la lamotrigine
Niveau 3	Niveau 2 + résistance aux antidépresseurs
Niveau 4	Résistance à l'électro convulsivothérapie
Niveau 5	Résistance aux techniques de potentialisation (Pramipexole, hormones thyroïdiennes ...)
Niveau 6	Résistance aux IMAO
Niveau 7	Résistance aux thérapies d'exception

En précisant que les niveaux 4 à 6 sont interchangeables en fonction des pratiques de service.

La définition s'est révélée insuffisamment discriminante aux yeux des praticiens. L'hypothèse que l'on peut faire est que cette définition propose des associations de traitements alors que les définitions reposent généralement sur l'échec de plusieurs lignes de traitement, en commençant par des monothérapies. De plus, Pacchiarotti distingue la DB de type I et II alors que ce critère n'apparaît pas comme pertinent aux yeux des praticiens.

c) Les recommandations actuelles

Depuis Pacchiarotti, la définition de la DBR n'a pas été actualisée. Or, depuis 2009, les recommandations en termes de traitement de la DB ont évolué. En mars 2018, Yatham et al. ont publiés un article où ils présentent des recommandations sur le traitement des troubles bipolaires, issues d'un travail conjoint entre la CANMAT et la ISBD et qui proposent une mise à jour de leurs recommandations publiées en 2005, révisées en 2007, 2009 et 2013. Il s'agit de recommandations de traitements de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne pour les épisodes maniaques/hypomaniaques, dépressifs et le traitement de maintenance des TB I et II. Ces recommandations se découpent en plusieurs points :

Tableau 13. Les recommandations pour le traitement de la DB de type I (11) :

Etape 1	Evaluation des caractéristiques de l'épisode et des traitements antérieurs
Etape 2	Initiation ou optimisation d'un traitement de 1 ^{ère} ligne en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Quetiapine (300mg/j) - Lithium (lithémie plasmatique entre à 0.8 et 1.2 mEq/L) - Lamotrigine (200mg/j) - Lurasidone Vérifier l'adhérence au traitement
Etape 3	Ajout d'un second traitement (bithérapie d'agents de 1 ^{ère} ligne) ou switch vers un autre agent de 1 ^{ère} ligne
Etape 4	Ajout d'un traitement ou swith vers un agent de deuxième ligne : <ul style="list-style-type: none"> - Valproate (monothérapie) - L'utilisation adjuvante d'un traitement antidépresseur (ISRS ou bupropion) avec du lithium ou de l'acide valproïque - AP2G - L'électroconvulsivothérapie - Cariprazine - Olanzapine+fluoxétine
Etape 5	Bithérapie ou switch pour un traitement de 3 ^{ème} ligne En monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapine (niveau 1) - Carbamazépine (niveau 2) Comme traitement adjuvant : <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazole - Armodafinil - Asenapine - Eicosapentaenoic acid (EPA) - Ketamine (IV) - Luminothérapie +/- privation de sommeil - Levothyroxine

	<ul style="list-style-type: none"> - Modafinil - N- acetylcysteine - Pramipexole - rTMS - IRSNa ou IMAO
Ne sont pas recommandés pour la DB de type I :	<p>Antidépresseur en monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazole en monothérapie - Lamotrigine + acide folique - Mifépristone en traitement adjuvant

Tableau 14. Les recommandations pour la DB de type II :

1^{ère} ligne	Quetiapine
Seconde ligne	<p>En monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lithium - Lamotrigine - ECT - Setraline - Venlafaxine - Traitement adjuvant : - Bupropion
3 ^{ème} ligne	<p>Monothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Di valproate - Fluoxétine - Tranylcypromine - Ziprasidone <p>Traitement adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agomelatine - Bupropion - EPA - Ketamine (IV or sublingual) - N-acetylcysteine - Pramipexole - T3/T4 thyroid hormones
Non recommandé pour la DB de type II :	Paroxétine

Tableau 15. Les caractéristiques cliniques pouvant aider le choix du traitement :

Réponse rapide nécessaire	Quétiapine, ECT, cariprazine, olanzapine-fluoxétine
Anxiété	Quétiapine, olanzapine-Fluoxétine, lurasidone
Mixité	Antipsychotiques atypiques, olanzapine-fluoxétine, asenapine, lurasidone
Eléments mélancoliques	ECT
Cycles rapides	Pas d'agent spécifique recommandé => Eliminer une hypothyroïdie, arrêt des antidépresseurs et des stimulants

Donc, si l'on se base sur ces nouvelles recommandations et en prenant exemple sur la définition de Pacchiarotti, la nouvelle définition catégorielle de la DB-RT pourrait être : un épisode dépressif survenant dans le cadre d'un TB qui n'atteint pas la rémission ou qui survient malgré un traitement par lithium (avec un dosage plasmatique entre 0.8 mEq/l et 1.2 mEq/L), ou lamotrigine (maximum 200mg/j), ou quétiapine (minimum 300 mg/j) ou lurasidone (non commercialisé en France), administré pendant au moins 8 semaines.

Une fois que le nombre, le type, la posologie et la durée du traitement a été précisé, il faut déjà vérifier si ce traitement en question est bien suivi par le patient.

7. Eliminer une mauvaise observance

a) Facteur confondant principal d'un manque d'efficacité

L'observance est le premier facteur mis en avant par les praticiens. Gitlin propose également d'exclure les sujets qui présente une mauvaise observance. En effet, celle-ci entrave bien sûr l'évaluation de l'efficacité du médicament. La mauvaise observance aux traitements est un vrai problème de santé publique. Certains estiment que 80% des patients atteints de pathologie chronique ne suivraient pas suffisamment leurs thérapeutiques pour obtenir les bénéfices optimaux. En Europe, l'observance aux traitements serait inférieure à 70 % (31). Dans d'autres travaux sur le TB, on estime que la mauvaise observance pourrait atteindre jusqu'à 50% des patients, ce qui peut altérer grandement l'évolution de la maladie et conduire à de graves complications à long terme (32). C'est l'une des causes les plus fréquentes de rechute et de récurrence (33) qui réduit la qualité de vie des patients et augmente le risque de suicide (33–35). Mais les chiffres sont disparates : ils varient entre 12% et 64% selon les études (30,33–35). Les chiffres sont très disparates et pour cause, la difficulté à mesurer précisément le phénomène. Il est donc nécessaire d'évaluer l'observance de façon systématique. Déjà faudrait-

il avoir une définition consensuelle car une des difficultés rencontrées est l'emploi de différents termes dans la littérature, comme l'observance, la compliance et l'adhérence, qui sont parfois utilisés parfois comme synonyme.

b) Observance, compliance et adhérence

Dans les réponses ouvertes, nous avons noté que plusieurs termes ont été employés : observance majoritairement, mais aussi adhérence et compliance. Dans la tradition française, nous employons sans véritable distinction le terme d'observance thérapeutique et de compliance. S'il est vrai que sur le plan scientifique international, il n'existe pas de différence terminologique entre ces deux notions où l'observance est la traduction du mot anglais *compliance*, il existe, en français, un écart, et pas des moindre sur l'utilisation que l'on fait de ces deux termes.

Selon l'héritage anglo-saxon, l'observance thérapeutique se définit comme la capacité à prendre correctement son traitement, c'est-à-dire tel qu'il est prescrit par le médecin. Haynes la définit comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en terme de santé » (36). Pour Morris et Schultz, l'observance thérapeutique est le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales concernant le régime prescrit, l'exercice ou la prise de médicaments. L'observance est donc un comportement, c'est-à-dire l'acte de suivre le traitement prescrit. Il s'agit de la partie visible, objectivable et mesurable de cette pratique de soin.

Pour évaluer l'observance, il existe des méthodes directes et indirectes. Dans les études, les mesures directes pour mesurer l'observance dans la DB étaient le décomptage du nombre de pilules et les prélèvements sanguins pour évaluer les taux plasmatiques de médicaments. Les mesures indirectes couramment utilisées correspondent à un recueil des déclarations des patients au moyen de questionnaires (en auto-évaluation ou hétéro-évaluation) ou d'entretiens semi-directifs. Il existe plusieurs outils psychométriques à notre disposition pour mieux appréhender le phénomène. Par exemple, le Medication Adherence Rating Scale est un outil à la fois qualitatif et quantitatif qui permet une utilisation simple avec un score de 1 à 10 (37). Comme aucune technique n'est sans défaut, une combinaison de mesures objectives et subjectives est probablement le moyen le plus fiable d'estimer l'observance médicamenteuse en accord avec les recommandations actuelles de l'OMS (38).

Mais, l'observance, dans la littérature française est encore parfois utilisée sous son équivalent anglais *compliance*. Or, ce terme connote, en français, une idée de soumission et de conformité

à la thérapeutique prescrite par le médecin : « *to comply with* » veut dire se soumettre, suivre conformément. Il serait donc réducteur de considérer l'observance thérapeutique selon une dichotomie en terme « d'observant » et « d'inobservant » qui sous-entendrait l'existence de « bons » et de « mauvais » patients. En France, les chercheurs dénoncent cet amalgame qui risque d'inscrire partialement la relation médecin-patient où le patient serait réduit à son comportement sans que ne soient considérés les facteurs l'influençant. Ainsi, si en anglais *la compliance* renvoie bien à l'observance en français, son utilisation dans le vocabulaire français s'avère obsolète. L'observance est un phénomène mesurable sur un continuum dont la pratique des patients oscille entre une polarité d'observance et une polarité d'inobservance. À ce titre, l'observance est dynamique dans la durée mais aussi face aux événements de vie rencontrés par les patients au cours de leur traitement.

Au même titre qu'il existe un débat anglo-saxon sur l'utilisation des termes *compliance* et *adherence*, en français, le recours aux termes d'observance thérapeutique ou d'adhésion thérapeutique fait l'objet d'une même attention. L'adhésion, fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements. C'est le caractère le moins mesurable de l'observance thérapeutique. Il s'agit du degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique. L'adhésion thérapeutique trouve sa signification dans un rapport plus médical et social, qui considère que le patient doit être partie prenante de son traitement. Il faut qu'il « adhère » à sa thérapeutique et non pas qu'il « se soumette » uniquement à sa prescription. La notion d'adhésion est donc tout à fait importante pour étudier cette pratique de soin très complexe et dynamique. Parler d'adhésion c'est prendre conscience que l'observance n'est pas un comportement stable dans le temps, qu'il est soumis à des facteurs psychologiques et environnementaux changeants. L'observance ne peut alors être étudiée en faisant l'économie de la subjectivité du patient dans son rapport à la maladie et aux traitements, rapport inscrit dans un contexte socioculturel défini. En prenant en compte l'adhésion, l'observance renvoie non seulement à un comportement mais aussi à une attitude qui s'inscrit dans le champ des croyances de santé du patient (39).

L'observance pour être optimale nécessite que le patient accepte l'idée d'un traitement et qu'il adhère aux recommandations du médecin, d'où l'intérêt de parler d'adhésion thérapeutique, bien plus proche de la réalité psychologique et médicale qu'entretient le malade avec son traitement. Or, cette adhésion est aussi fluctuante et soumise à des facteurs psychosociaux et motivationnels qui peuvent l'entraver et par voie de conséquence affecter l'observance. Il existe un certain nombre de facteurs, aujourd'hui repérés par la littérature, qui freinent ou améliorent les

pratiques de soin. En effet, certains évènements de vie, les facteurs de personnalité (anxiété, dépression, lieu de contrôle externe), l'évaluation en termes de coûts et de bénéfices du traitement (faibles bénéfices perçus par rapport aux effets secondaires), la visibilité sociale peuvent constituer des freins à l'adhésion et à l'observance thérapeutique, tandis que le soutien social, une bonne relation médecin-patient peuvent améliorer l'adhésion et l'observance.

De plus, au-delà des facteurs psychosociaux, le contexte joue un rôle capital dans l'observance. Un patient hospitalisé peut être observant le temps de son hospitalisation, puis cesser de l'être une fois sorti. Le contexte intervient comme un agent influençant le comportement sans qu'il y ait eu adhésion. Dans d'autres situations, le contexte est tout aussi prégnant. Par exemple quand un patient étranger arrête son traitement le temps d'un retour au pays d'origine ou le cas de patients qui arrêtent leurs traitements le temps de leurs vacances, ce phénomène correspond à ce qu'on appelle les « vacances thérapeutiques », très souvent constatées dans les affections chroniques. Ce phénomène est dû à une décontextualisation de la pratique de soin.

Il s'agit donc de deux dimensions, somme toute bien complémentaires, car évaluer seulement l'observance ou l'adhésion s'avère une démarche incomplète pour saisir tous les enjeux d'une pratique de soin. Ne considérer que l'une ou l'autre n'informe pas suffisamment sur la pratique mise en œuvre par les patients et ne permet pas d'anticiper de manière efficace les arrêts ou les prises anarchiques responsables des rechutes voire des échecs thérapeutiques à long terme.

(c) Les facteurs de risques

Une étude de consensus d'experts suggère qu'il faut s'attaquer à tous les facteurs impliqués dans la non-adhérence au traitement (39). Ainsi, l'évaluation des facteurs de risque aide à identifier les cibles potentielles d'intervention, en particulier celles potentiellement modifiables.

Tableau 16. Les déterminants d'une mauvaise observance (40) :

Sociodémographiques	Sexe masculin, jeune âge, célibat, niveau faible d'éducation
Psychologiques	Faible insight, manque de sensibilisation à la maladie, attitude négative envers le traitement, envers les médicaments, peur des effets secondaires, globale faible de la vie, faibles capacités cognitives.
Comorbidités	Consommation d'alcool, de cannabis, trouble obsessionnel compulsif
Sociales	Pas d'activités sociales, difficultés professionnelles
Chronologie	Âge de début précoce, patients hospitalisés, hospitalisation ou tentative de suicide sur les 12 derniers mois.
Caractéristiques de la maladie	Épisode mixte, cycles rapides, hallucinations, plus grande sévérité de la maladie, diagnostic de TB de type I, nombre élevé d'épisodes antérieurs
Facteurs liés au traitement	Effets secondaires, inefficacité du traitement, utilisation d'antidépresseurs, traitements à (trop) faible posologie

(d) Outils pour aider à améliorer l'adhérence et l'observance

Renforcer l'alliance thérapeutique :

Une étude menée auprès d'individus atteints de TB a montré qu'une alliance plus étroite avec le praticien prévoyait moins de symptômes maniaques six mois plus tard, une attitude moins négative envers les médicaments et moins de stigmatisation (41). L'alliance précoce est le facteur prédictif le plus important de l'attitude suivante face au traitement et les résultats ont révélé qu'un soutien social médiocre et des symptômes dépressifs pouvaient interférer avec le développement précoce d'une alliance thérapeutique forte (41). Par conséquent, les praticiens devraient être particulièrement concentrés sur la création d'une alliance solide lorsque les patients présentent des symptômes dépressifs et des difficultés sociales lors des premières rencontres. En outre, l'établissement d'une bonne relation thérapeutique semble être une composante commune de plusieurs interventions psychosociales pour les TB.

Pour cela, la prise de décision partagée peut être d'une grande aide. Il s'agit d'un modèle d'interaction entre les médecins et les patients dans lequel les deux acteurs contribuent au processus de prise de décision médicale. Ce modèle a suscité un grand intérêt pour les soins de santé mentale au cours de la dernière décennie, car elle est considérée comme un élément fondamental des soins centrés sur le patient (42). Une première étude évaluant l'effet d'une intervention de la prise de décision partagée sur l'observance du patient dans le TB est parue en 2018. Malgré des résultats peu satisfaisants, il s'agit également d'un protocole novateur car il propose la mise au point d'un outil fondé sur des données probantes qui devrait aider les patients et les cliniciens à entamer des discussions concernant l'utilisation du traitement dans le TB.

Prise en charge psychologique

Il a été démontré que les traitements psychologiques dans les TB ont un effet global sur l'amélioration de l'observance médicale (42). La psychoéducation est jusqu'à présent le traitement psychosocial de choix. En ce qui concerne les interventions axées sur la psychoéducation, de nombreux programmes ont été évalués avec des résultats très positifs à différents niveaux, y compris l'adhésion au traitement (33,39,42,43). Ils visent à apprendre aux patients à mieux prendre conscience de leur maladie, à détecter précocement les signes pouvant prédire une rechute, à prévenir la toxicomanie, à réguler les habitudes quotidiennes et à apprendre des stratégies d'adaptation au stress (33). Ce résultat est cohérent avec le fait que de nombreux facteurs de risque de non-adhérence modifiables sont liés à l'attitude et aux croyances de l'individu, qui sont facilement ciblées par une approche psychoéducative. C'est probablement la raison pour laquelle il a eu de bons résultats sur l'adhérence au traitement chez les personnes atteintes de DB.

En outre, les programmes de psychoéducation sont généralement administrés en groupe. Les interventions de groupe ont été comparées à des interventions individuelles et semblent être plus efficaces, confirmant ainsi la pertinence de cette pratique. D'autres aspects des programmes d'intervention susceptibles d'améliorer l'observance doivent être multiformes, flexibles et personnalisables, basés sur les facteurs de risque modifiables, avec une durée raisonnable (probablement maximale de 6 mois) et des interventions hebdomadaires de 90 à 120 min. D'autres types de traitement signalent des améliorations significatives de l'adhérence thérapeutique, par exemple l'approche cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonnelle et les interventions de thérapie familiale (33,39,43).

8. Tolérance

a) Intolérance, synonyme de résistance ?

La prise en compte de la tolérance est évoquée par les praticiens dans les critères de résistance. Et pour cause, la mauvaise tolérance au traitement est un véritable frein dans le parcours thérapeutique. Comment considérer les patients qui présentent des problèmes de tolérance à répétition ? Comment les considérer autrement que « résistant au traitement » dans le sens où aucun traitement ne semble convenir ? L'intolérance au traitement peut-elle être considérée comme synonyme de résistance ?

Dans sa publication, Gitlin exclut de sa définition les patients intolérants aux traitements. Il explique que, dans la plupart des cas, les études à propos de la RT comprennent à la fois des sujets qui ne répondent pas au traitement et ceux qui sont intolérants aux traitements. Selon lui, le fait de confondre la RT (qu'il entend donc par manque d'efficacité) et l'intolérance au traitement dilue l'échantillon traité puisque ces deux groupes sont distincts.

Une distinction similaire a été faite dans la littérature de la DU résistante, dans laquelle les patients qui ne répondent pas aux traitements et qui n'ont pas pu tolérer des essais d'AD adéquats sont spécifiés comme « pseudo résistant », pour les distinguer des patients résistants par manque d'efficacité.

Il est assez évident qu'il faut distinguer les patients chez qui le traitement n'est pas efficace et chez qui le traitement est mal toléré. L'efficacité et la tolérance sont deux critères systématiquement évalués. Lorsqu'un de ces deux critères est insatisfaisant (manque d'efficacité ou mauvaise tolérance), plusieurs stratégies d'adaptation thérapeutique existent : arrêt du traitement, changement de traitement (switch), augmentation ou diminution de la posologie, potentialisation... Mais lorsqu'un patient est dit « résistant » suite à l'échec d'un certain nombre de traitements, sans précision de la nature du motif de changement (manque d'efficacité ou intolérance), on risque effectivement de compter parmi les patients « résistants » des patients qui sont confrontés davantage à un problème de tolérance que d'efficacité.

b) Evaluation de la tolérance

La tolérance est un paramètre à évaluer systématiquement et à noter dans le dossier médical. En effet, il est absolument indispensable de pouvoir retracer l'historique thérapeutique en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

En premier lieu, il est nécessaire d'adapter les posologies, car quelquefois la diminution de la posologie permet de diminuer les effets secondaires.

Ensuite il convient de vérifier les interactions médicamenteuses (IM), mais aussi d'éventuelles interactions avec d'autres substances, car elles sont fréquentes lors de polymédication. Il est donc nécessaire de systématiquement réévaluer la pertinence de chaque prescription, d'essayer de simplifier les ordonnances et de vérifier les IM. Notons toutefois qu'une polymédication peut aussi quelquefois permettre de prescrire plusieurs traitements de classes différentes, chacun à une posologie plus basse, et de montrer ainsi une meilleure efficacité en évitant l'apparition d'effets secondaires invalidants.

Une mauvaise tolérance peut s'expliquer par des facteurs environnementaux comme les IM, mais aussi par l'usage de substances psychoactives, des facteurs physiopathologiques ou des facteurs génétiques.

La question des IM, l'usage de substances et les métabolismes extrêmes sont liés à l'activité enzymatique des cytochromes P450. Cette modification d'activité, selon si elle est accélérée ou ralentie, pose des problèmes d'efficacité ou de tolérance.

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenants dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. L'augmentation de l'activité enzymatique (qui a pour conséquence une baisse des concentrations médicamenteuses et donc une baisse d'efficacité) est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP, par exemple par des traitements anti-convulsivants, le tabac ou l'alcool (en prise chronique). L'augmentation de la quantité d'enzymes augmente le métabolisme, et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme. L'induction n'est pas spécifique d'une seule enzyme, mais concerne principalement les CYP 2C et 3A. L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours. De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

En ce qui concerne les AP, il faut également être vigilant à un éventuel effet rebond lors d'un switch d'un AP d'affinité différente pour les récepteurs à la dopamine de type 2 (D2). En effet, le switch d'un AP2G à faible affinité pour les récepteurs D2 vers un AP2G à forte affinité peut entraîner un effet rebond qui peut être confondu avec une mauvaise tolérance au nouveau traitement. Cet effet va s'estomper en quelques jours.

Lorsqu'un patient tolère mal de manière répétitive des traitements prescrits de façon adéquate, la question d'une anomalie de métabolisme se pose. En effet, la diminution de l'activité enzymatique entraîne une augmentation des concentrations sanguines du traitement et peut

provoquer des effets secondaires, même à des posologies usuelles. Cette diminution d'activité enzymatique peut être le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses, mais peut également être secondaire à des anomalies de métabolisme d'origine génétique.

L'adaptation posologique préconisée peut parfois être guidée par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament comme pour la clozapine ou le lithium. L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner d'un retour à la posologie initiale du médicament associé et d'un suivi, d'autant plus rigoureux que le médicament associé a une marge thérapeutique étroite.

Dans notre questionnaire, nous avons pu voir que le dosage des anticonvulsivants est un critère très pertinent pour les praticiens ($p < 0.01$). On peut d'ores et déjà se demander pourquoi doser les anticonvulsivants et pourquoi pas les autres traitements. Une des raisons doit être que le dosage des anticonvulsivants comme le valproate et la lamotrigine se font en routine alors que les dosages des autres traitements non et que ces molécules sont des inducteurs enzymatiques.

Nous avons également vu que le dosage des examens de génotypage était pertinent pour les praticiens ($p < 0.05$). Nous verrons l'indication de ces examens.

c) Exemple d'interactions médicamenteuses avec une substance psychoactive : le tabac

Le tabac est un inducteur enzymatique du cytochrome P450 1A2. Le CYP1A2 est inductible, en particulier par les produits inhalés de combustion de la cigarette mais également par les viandes grillées, les brocolis, les choux. Globalement, l'activité du CYP1A2 est augmentée sous l'influence du tabac et chez certains patients, cet effet est particulièrement marqué (44–46). En revanche, la nicotine (et donc les substituts nicotiques) ne sont pas inducteurs enzymatiques du CYP1A2. La nicotine est métabolisée par le CYP2A6 et son pouvoir inducteur sur ce CYP est faible.

Dans le cas d'un sevrage tabagique, cette induction sera levée, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP1A2 augmenteront et, il n'y aura donc pas d'aggravation sur les symptômes schizophréniques, mais il faudra éventuellement baisser la posologie des traitements au risque sinon de se voir confronté à l'apparition d'effets indésirables. Chez des patients non-fumeurs, les posologies à l'introduction d'un traitement devront être plus basses que chez les fumeurs. Une posologie initiale plus faible de 50 % semble justifiée chez les non-fumeurs (47).

Au contraire, chez un patient qui augmente sa consommation de tabac, les posologies devront être augmentées, car les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP1A2 vont diminuer. Le niveau d'induction est corrélé au nombre de cigarettes fumées : le métabolisme est multiplié par 2,2 entre 1-5 cigarettes par jour, par 1,47 entre 6-10 cigarettes par jour, par 1,66 entre 11-20 cigarettes par jour, par 1,72 si le patient fume plus de 20 cigarettes par jour.

Les médicaments concernés par l'induction enzymatique du CYP1A2 sont notamment la clozapine, l'olanzapine, la clomipramine, la duloxétine et la miansérine. Une consommation d'une dizaine de cigarettes par jour semble suffire pour produire un effet inducteur notable chez des patients sous clozapine. Ces modifications au niveau du métabolisme en cas de modification de la consommation de tabac vont prendre plusieurs jours. Dans une étude où l'activité du CYP1A2 est mesurée après l'arrêt du tabac par un test à la caféine chez 12 sujets fumants plus de 20 cigarettes par jour, les activités sont mesurées à J1-J2-J3 et J7 après l'arrêt du tabac. A J7, on note une diminution de l'activité de 36 % (48). A noter qu'il existe une importante variabilité interindividuelle de l'effet du tabagisme.

d) Exemple des métabolismes extrêmes et facteurs génétiques

Les dosages sanguins sont d'une aide précieuse pour évaluer le taux plasmatique médicamenteux (49). La détermination de concentrations sanguines des médicaments, qu'elles soient augmentées ou diminuées, peut permettre d'incriminer un facteur de variabilité impactant la pharmacocinétique pour expliquer en partie l'absence d'efficacité du traitement ou la survenue d'effets indésirables.

Les facteurs de variabilité sont multiples : polymédication (interactions médicamenteuses), âge, pathologies associées, facteurs environnementaux, variabilités pharmacocinétiques inter-individuelles (absorption, distribution, métabolisation, excrétion), particularités génétiques ...

C'est pourquoi les concentrations thérapeutiques sont individuelles.

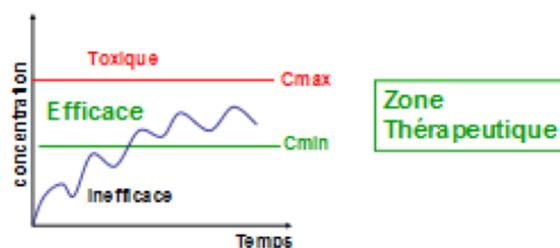


Figure 8. Concentrations thérapeutiques

L'exploration pharmacogénétique des voies métaboliques des cytochromes P450 et notamment des CYP2D6 et CYP2C19, associée au suivi thérapeutique pharmacologique (dosages sanguins) semblent alors complémentaires, permettant d'interpréter l'origine de la variabilité de la réponse.

En effet, les polymorphismes fonctionnels des cytochromes P450, dont le CYP2D6, pourraient contribuer directement à la prévalence et à la fréquence du TB. La pharmacogénétique des CYP, notamment le CYP2D6, pourrait aider à identifier les patients à risque d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique. L'identification d'un patient ayant un profil de métabolisme « extrême » permet de prescrire un médicament adapté et une posologie individualisée aux caractéristiques propres du patient. Ceci est l'objectif de la médecine personnalisée qui permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique tout en réduisant la fréquence d'apparition des effets indésirables des traitements, favorisant ainsi l'adhésion du patient et les chances de rémission au long cours. Ces patients peuvent être orientés vers des traitements alternatifs, améliorant ainsi leur qualité de vie et réduisant la prévalence, la fréquence et les coûts globaux liés à la résistance au traitement.

La plupart des études cliniques menées ces dernières années ont pu démontrer l'association entre le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables liée à l'augmentation des concentrations plasmatiques consécutives au profil de métabolisme lent (50,51). De nombreux cas cliniques sont également rapportés dans la littérature scientifique, confirmant l'apport que pourrait avoir la connaissance des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 pour limiter les phénomènes d'iatrogénie. Ainsi, les tests pharmacogénétiques des CYP2D6 et CYP2C19 sont fréquemment demandés de manière rétrospective pour expliquer des effets indésirables. En prospectif, ils peuvent être justifiés chez des patients polymédicamentés, comme cela est souvent le cas chez les patients bipolaires.

Cependant, il faut être conscient des limites de ces tests. En effet, à ce jour, ils ne sont pas suffisamment robustes pour expliquer une grande part de la variabilité observée. Ils n'ont pas montré qu'ils étaient pertinents pour prédire l'efficacité des traitements à long terme.

En conclusion, l'indication majeure de ces tests reste donc l'explication rétrospective d'effets indésirables, ou en prospectif la limitation de la survenue d'évènements iatrogènes du fait d'un nombre important de médicaments prescrits chez un patient.

Grâce à ces résultats et l'identification des voies métaboliques des médicaments concernés, il est possible d'expliquer une partie de la variabilité de la réponse au traitement et donc de la résistance au traitement. Ces examens pourraient dans le futur, permettre une meilleure anticipation des réponses aux traitements et par la suite une meilleure adaptation des prescriptions.

B. Les traitements non pharmacologiques

1. Place de l'électro convulsivothérapie

Nous avons que la DBR se définit essentiellement d'un point de vu pharmacologique. Mais certains praticiens ont mis en avant d'autres types de traitement. A la question 6, deux praticiens proposent d'intégrer aux critères de résistance l'échec de l'électro convulsivothérapie et des thérapies de neurostimulation. A la question 8, l'item interrogeant les praticiens sur la pertinence d'intégrer la réponse à l'électro convulsivothérapie se révèle non analysable.

Nous avons vu que Pacchiarotti proposaient plusieurs niveaux de résistance. Ces niveaux de résistance permettent d'introduire un continuum dans la notion de résistance au traitement. Il n'y a pas de dichotomie entre « résistant » ou « non résistant » au traitement, mais plusieurs paliers de résistance en fonction des traitements essayés. Néanmoins, les termes « réfractaire », « intraitable » et « involutionnelle » laissent peu de place à l'optimisme. La notion de dépression résistante à l'ECT qui serait involutionnelle semble placer ce traitement en dernier recours, lorsque tous les autres traitements ont échoué. Mais l'ECT est-elle vraiment un traitement de dernier recours ?

Les ECT représentent une des plus anciennes techniques de traitement physiques des troubles psychiatriques. Cette invention datant des années 30 a représenté un progrès considérable en thérapeutique psychiatrique et a constitué le seul traitement efficace de la dépression sévère jusqu'à la découverte des premiers AD en 1957. L'émergence des molécules pharmacologiques ont permis de traiter les patients de manière moins invasive et réduit les indications de l'ECT aux troubles psychiatriques sévères ou résistants.

Dans la DB sévère, l'ECT peut être indiquée en premier recours en cas de dépressions sévères menaçant le pronostic vital (altération de l'état général, catatonie sévère...) ou nécessitant une réponse thérapeutique rapide (mélancolie anxieuse, risque suicidaire élevé ...). Il y a dans ces indications une dimension d'urgence, l'ECT permettant une amélioration clinique rapide, là où les traitements médicamenteux auraient un délai d'action trop long.

Si l'ECT est efficace dans des situations sévères et urgentes, l'ECT est également efficace dans la DB. La limite principale de cette technique reste son accessibilité. En effet, les centres hospitaliers ne sont pas tous pourvus d'une telle technologie.

Mais si l'ECT a fait preuve de son efficacité dans la DB, sa supériorité sur les traitements pharmacologiques n'a pas été démontrée. Dans le cas de la DBR, l'utilisation de l'ECT ne garantit pas un meilleur résultat. Des données suggèrent que la réponse au lithium et la résistance à l'ECT partagent certaines caractéristiques.

Certains auteurs suggèrent l'inclusion de l'ECT comme une option de traitement de routine dans les lignes directrices de la prise en charge de la DB : un traitement parmi les autres avec ses avantages et ses inconvénients qu'il convient de peser (52). Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, un inconvénient majeur de l'ECT reste son accessibilité.

En 2017, une étude évalue l'efficacité de l'ECT dans un grand échantillon de patients bipolaires. Les répondants et les non-répondants ont été comparés dans des sous-échantillons de patients déprimés et mixtes. Des analyses descriptives ont été rapportées pour les patients souffrant de manie et avec des caractéristiques catatoniques. Les auteurs concluent que l'ECT a donné lieu à un traitement efficace et sûr pour toutes les phases sévères et chez les patients résistants aux traitements pharmacologiques. Une réponse positive a été observée dans environ deux tiers des cas et chez 80% des patients catatoniques. La durée de l'épisode actuel était le principal prédicteur de la non-réponse. Le risque de manie induite par l'ECT est pratiquement absent et la déstabilisation de l'humeur très improbable. Les résultats indiquent clairement que les algorithmes actuels pour le traitement des états dépressifs, mixtes, maniaques et catatonique devraient être modifiés et, au moins pour les patients les plus sévères, l'ECT ne devrait pas être considérée comme un « dernier recours » (53).

Si l'ECT n'est pas un traitement de dernier recours mais est intégrée aux autres traitements de routine de la dépression bipolaire, on peut se poser la question d'intégrer aux critères de résistance de la dépression bipolaire la résistance à la sismothérapie ? Nous allons voir quelle est la place actuelle de l'ECT dans la DB et de manière générale quelles sont les dernières recommandations thérapeutiques de la DB.

Si Pacchiarotti plaçait l'ECT en traitement de palier 4, devant une dépression involutionnelle, la CANMAT et l'ISBD recommandent l'ECT en seconde ligne dans la DB (type I et II), mais avec un niveau de preuve 3. Les auteurs précisent que l'ECT est particulièrement recommandée lorsqu'une réponse rapide est nécessaire comme par exemple un EDM sévère avec un risque suicidaire imminent, une catatonie ou une dépression avec des éléments psychotiques. En tant que traitement de seconde ligne, elle ne peut figurer au sens strict dans la définition de la DBR. Par contre, si nous reprenons les niveaux de résistance de Pacchiarotti, la place de l'ECT devrait être valorisée et proposée dans un palier inférieur.

Au total, L'ECT est efficace dans la DB et ne devrait pas être utilisée comme traitement de dernier recours. Néanmoins, elle n'est pas plus efficace que les autres options thérapeutiques et doit être prescrites en ayant pesé la balance bénéfices/risques entre prescription pharmacologique et ECT. Elle reste particulièrement intéressante devant des situations urgentes

ou très sévères. Si elle ne fait pas partie des traitements de première ligne pris en compte pour la définition de la DBR, elle devrait être valorisée dans les niveaux de résistance.

Nous verrons ensuite que dans une approche plus dimensionnelle, la réponse à l'ECT pourrait être pris en compte. Sans évaluer la réponse clinique à l'ECT en terme quantitatif, sa mise en œuvre peut être pris en compte dans les critères de résistance de la DBR.

2. Place des thérapies psychosociales

Dans notre questionnaire, à la question 6, trois praticiens proposent d'intégrer aux critères de résistance l'échec des thérapeutiques alternatives de type psychothérapie. A la question 8, l'item sur la pertinence d'intégrer la réponse aux psychothérapies validées dans la DB se révèle statistiquement pertinent avec $p < 0.05$.

Bien que le traitement pharmacologique soit essentiel et constitue le fondement du traitement de la DB, les interventions psychosociales complémentaires peuvent également être utiles pour les épisodes dépressifs. En effet, les thymorégulateurs ont considérablement amélioré le pronostic, néanmoins, les patients continuent souvent de présenter des fluctuations thymiques, notamment par le fait d'une mauvaise observance, de la persistance de facteurs déclenchants, précipitants ou d'entretien, ou encore du fait de l'insuffisance d'efficacité des thymorégulateurs. Les mesures psychoéducatives sont aujourd'hui les traitements psychologiques les mieux documentés et pour lesquels il existe un niveau de preuve élevé. Les études rapportent une diminution du nombre de récurrences et de rechutes, une réduction de la durée de l'hospitalisation, un meilleur équilibre de la vie familiale, une amélioration de l'observance, et une amélioration de la qualité de vie et sont donc utiles dans la prise en charge des épisodes aigus comme dans le traitement de maintenance.

Dans les recommandations actuelles, il n'existe aucune option de traitement psychosocial de première ligne pour la dépression bipolaire aiguë, mais il existe 2 options en deuxième ligne, la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie familiale (TF). La thérapie interpersonnelle et du rythme social (IPSRT) est recommandée en 3^{ème} ligne.

Tableau 17. Les psychothérapies recommandées dans la DB.

	Maintenance: Recommendation (Level of Evidence)	Depression: Recommendation (Level of Evidence)
Psychoeducation (PE)	First-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive behavioural therapy (CBT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Family-focused therapy (FFT)	Second-line (Level 2)	Second-line (Level 2)
Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)	Third-line (Level 2)	Third-line (Level 2)
Peer support	Third-line (Level 2)	Insufficient evidence
Cognitive and functional remediation	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Dialectical behavioural therapy (DBT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Family/caregiver interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT)	Insufficient evidence	Insufficient evidence
Online interventions	Insufficient evidence	Insufficient evidence

En 2007, une étude de grande envergure a évalué l'efficacité de ces trois formes de psychothérapie pour le traitement de la DB. Un an après le début du programme d'une durée de 9 mois et pouvant atteindre 30 séances de psychothérapie, les résultats démontrent que les patients récupèrent de leur épisode dépressif plus rapidement avec les trois formes de thérapie intensive comparé au groupe contrôle. Aucune différence n'est observée entre ces trois formes de psychothérapie intensive, suggérant que toutes les trois sont efficaces pour le traitement de la DB (54).

Une revue de la littérature de 2016 conclut également que toutes les interventions de psychothérapie semblent être efficaces pour réduire les symptômes dépressifs. La psychoéducation et la TCC sont associées à une augmentation de la durée avant une rechute ou une récurrence. La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience a démontré une efficacité particulière dans l'amélioration des symptômes dépressifs et anxieux (55). Une autre étude conclut que seules les interventions pour les membres de la famille influencent les taux de rechute alors que les techniques TCC associées à la psychoéducation réduisent la non-observance des médicaments et permettent une amélioration des symptômes de manie et du score sur l'échelle globale de fonctionnement (56).

Des travaux récents rapportent des symptômes psychiatriques chez les aidants avec 46 % d'entre eux qui présentent une dépression et 32,4% qui ont recours au système de soins. La nature des relations d'aide semble avoir une influence sur la nature des symptômes des aidants. De nombreuses études ont montré que l'évolution de la pathologie peut être influencée par certaines attitudes familiales telles que le haut niveau d'expression émotionnelle, un style affectif négatif ou la combinaison des deux. Les études montrent que la communication habituelle des familles de patients est un facteur de risque pour le déclenchement et l'évolution du trouble.

Au-delà de l'importance incontestable du traitement pharmacologique, la prise en charge des familles a toute sa place dans le dispositif de soins. De nombreuses études ont montré le bénéfice général de la prise en charge des familles confrontées aux troubles bipolaires. Aider les familles à adopter des compétences adaptatives face à la pathologie est le garant du bon développement personnel de chacun des membres. Les constellations familiales autant que les aspects culturels peuvent colorer l'expression du trouble. Rendre conscient ce qui ne l'est pas, chercher à résoudre les conflits, chercher à renforcer la structuration de la famille sont de véritables objectifs thérapeutiques qui ne peuvent s'obtenir que par une analyse du système familial dans toute sa complexité, toute sa richesse et toute sa potentialité créative afin de repérer les facteurs qui peuvent devenir des leviers thérapeutiques.

C. Les autres dimensions dans la notion de résistance

1. Résultats du questionnaire

Nous avons vu que la définition de la DBR était essentiellement pharmacologique avec des critères de résistance précis, mais que l'intégration des réponses à d'autres thérapies comme les ECT et les psychothérapies étaient nécessaires. De plus, les praticiens dans leurs réponses ont mis en avant plusieurs autres dimensions à prendre en compte dans la définition de la résistance dans la DB.

A la question 6, certains praticiens proposent d'éliminer une composante somatique. A la question 8, la recherche des comorbidités psychiatriques se révèle être très pertinente pour les praticiens et la recherche des comorbidités somatiques pertinente.

2. Les comorbidités psychiatriques

a) Les comorbidités dans la DB

Parmi les comorbidités psychiatriques énumérées par les praticiens on retrouve en premier lieu les comorbidités addictives, les troubles anxieux puis les troubles de la personnalité. Ces données sont en accord avec les données de la littérature.

Les comorbidités sont importantes à rechercher et à traiter puisqu'elles influent sur le cours de la maladie en augmentant la probabilité de résistance au traitement, en aggravant la symptomatologie et le risque suicidaire.

Une étude du réseau collaboratif de la Stanley Foundation, publiée en 2001 aux États-Unis, qui a examiné les pathologies comorbides survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires montre que 65 % des patients bipolaires présenteraient au moins une autre affection psychiatrique, 42 % deux affections et 24 % trois affections au cours de leur vie. D'autres auteurs estiment même que 90% des patients bipolaires présentent une comorbidité psychiatrique au cours de leur vie (57).

Selon Kahn, dans le TB, les pathologies comorbides les plus fréquemment retrouvées sont les troubles anxieux (42 % dans leur ensemble), l'abus de substances (42 % dans leur ensemble), en particulier l'alcool (33 %), la marijuana (16 %), l'abus de cocaïne et de stimulants (9 %) et les sédatifs (8 %) et les troubles des conduites alimentaires (6 %), en particulier la boulimie. Les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et l'abus de substances sont très largement comorbides les uns des autres. De même, l'abus de substances, les troubles anxieux et les troubles des conduites alimentaires (TCA) sont souvent associés à des antécédents familiaux de troubles de l'humeur et peuvent répondre favorablement à des traitements AD ou thymorégulateurs (58).

L'incidence de troubles anxieux et d'abus de substances et, à un moindre degré des TCA, est significativement plus élevée chez les personnes souffrant de TB que dans la population générale.

Selon les nouvelles recommandations de la CANMAT et l'ISBD, les comorbidités à rechercher et traiter dans le TB sont les troubles d'utilisation de substances, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité, mais aussi le TDAH (11).

A noter que la comorbidité dans le TB ne différait pas sensiblement entre les formes I et II.

Selon cet article, certains troubles concomitants peuvent être traités avec le même traitement que celui utilisé pour traiter les symptômes bipolaires (par exemple, la quétiapine pour l'anxiété concomitante et la DB), tandis que d'autres troubles concomitants (par exemple, le TDAH) peuvent nécessiter des traitements distincts.

Il est important de noter que certains traitements des troubles concomitants peuvent entraîner une déstabilisation des symptômes bipolaires. Par exemple, un AD utilisé pour traiter un trouble anxieux peut provoquer une élévation de l'humeur. La gestion sûre et efficace des comorbidités nécessite souvent la mise en place d'une approche hiérarchique, en fonction des besoins et des préférences de chaque patient. En général, le trouble ou le symptôme associé à la plus grande morbidité et à la plus grande mortalité, comme la manie aiguë, la psychose ou les idées suicidaires, devrait être géré en premier.

Les troubles liés à l'utilisation de substances peuvent être traités simultanément ou séquentiellement, en fonction de la gravité et de la contribution à l'instabilité de l'humeur. Une fois que la stabilité de l'humeur est établie, le traitement des comorbidités supplémentaires, telles que le TDAH, doit suivre l'impact et la préférence du patient.

Il y a une pénurie de recherche pour guider la meilleure gestion de la DB dans le contexte des conditions de comorbidité. Dans la littérature, on retrouve peu d'essais qui traitent de la gestion des comorbidités du TB par les thymorégulateurs. Ainsi, les recherches limitées sur le traitement des comorbidités limitent la capacité à formuler des recommandations définitives.

Cependant, les troubles comorbides sont si courants et lourds pour les patients qu'une prise en charge appropriée constitue une réalité quotidienne difficile dans la pratique clinique. Par conséquent, la CANMAT a décidé de fournir un bref aperçu des problèmes cliniques pertinents et de la base de données probantes sur les traitements pharmacologiques pour le traitement des populations comorbides. Nous sommes également amenés à consulter les références concernant le rôle des traitements psychologiques dans la prise en charge de la comorbidité.

b) Troubles de l'usage d'une substance et comorbidités addictives dans la DB

La présence d'une addiction comorbide complique toutes les pathologies psychiatriques dans leur prise en charge, or, les TB sont les maladies psychiatriques les plus exposées aux comorbidités addictives. Selon une enquête nord-américaine, la NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions), le taux de dépendance chez les patients bipolaires atteint 40 %. Cette étude a contrôlé les facteurs confondants tel que les facteurs socio-démographiques, et distingue les troubles de l'humeur induits ou non par les toxiques. Elle limite ainsi son analyse aux troubles dits « indépendants » ou « autonomes » ; les chiffres élevés de comorbidité addictive ne sont donc pas imputables au fait des psychostimulants (59).

Deux autres revues récentes ont indiqué que le taux de prévalence du TUS comorbide dans le TB est d'environ 33% dans les enquêtes de population générale et environ 45% dans les milieux cliniques (60). Le TUS peut avoir un impact négatif sur l'évolution du TB, entraînant des taux de rémission plus faibles (61), un taux plus élevé d'hospitalisations (62) et un risque accru de tentatives de suicide et peut-être de décès par suicide (63).

Le TUS doit être traitée le plus tôt possible, car elle risque d'entraver le traitement du TB. Il est recommandé que les deux conditions soient traitées simultanément. La recherche d'une addiction comorbide est donc essentielle chez un patient portant le diagnostic de TB et son intégration dans les scores de quantification de la résistance dans la DB paraît justifiée.

L'étude NESARC montre que le TB constitue la pathologie psychiatrique la plus exposée à la dépendance à l'alcool. En même temps cette consommation entrave les soins et elle a d'énormes répercussions en termes de fonctionnement de qualité de vie avec un moindre rétablissement (64).

D'un point de vue pharmacologique, la littérature nous apprend que le lithium serait moins efficace dans le cas de comorbidité addictive et qu'un traitement par AC serait préférable. L'APA recommande le Valproate. L'aripiprazole est un autre traitement possible pour les dépendances aux substances puisqu'il s'agit d'un agoniste dopaminergique partiel et qu'il joue sur les circuits de la récompense.

Pour les troubles d'usage d'alcool chez les patients bipolaires, les recommandations de la CANMAT et l'ISCD proposent une combinaison de valproate et de lithium, combinaison qui est le seul traitement à répondre aux critères pour les preuves de niveau 2.

c) Anxiété et troubles anxieux

L'importance des phénomènes anxieux chez les patients bipolaires est récurrente. Ils ont un impact néfaste sur l'efficacité du traitement, l'évolution de la maladie et l'augmentation du risque suicidaire (65).

Les patients bipolaires rapportent souvent des manifestations anxieuses très anciennes qui peuvent précéder les premiers épisodes thymiques. L'anxiété tend à se majorer au cours du temps en raison d'une prise en charge tardive et de l'ampleur des conséquences socio-affectives du trouble bipolaire, qui représentent des facteurs de développement et de maintien de l'anxiété.

Pour certains, ces symptômes anxieux ne sont que l'expression sémiologique de l'épisode dépressif et pour traiter l'anxiété, il suffit de traiter le TB. Pour d'autres, ces phénomènes anxieux sont d'authentiques comorbidités, qu'il convient de traiter spécifiquement. Equilibrer parfaitement la thymie d'un patient ne suffit parfois pas à enrayer la symptomatologie anxieuse associée.

Sur le plan pharmacologique, la prescription d'AD en monothérapie est discutable mais nous avons vu qu'ils gardent leur place dans le traitement des troubles anxieux comorbides. Dans le TB I, on peut utiliser des ISRS (par exemple l'escitalopram ou la paroxétine qui ont l'AMM dans le trouble anxieux généralisé) ou du bupropion en traitement adjuvant. Dans le TB II, on peut utiliser en traitement adjuvant le bupropion, la sertraline ou la venlafaxine.

Pour le TB avec trouble anxieux comorbide Yatham préconise la prescription de quétiapine ou l'association olanzapine-Fluoxétine (11). En effet, chez les patients atteints de TB avec un trouble panique, la quétiapine était supérieur au placebo et au di valproate dans l'amélioration des symptômes d'anxiété (niveau 2). Les analyses secondaires de plusieurs essais contrôlés randomisés indiquent que la monothérapie par quétiapine réduit significativement les symptômes dans le trouble anxieux généralisé et le trouble panique chez les patients atteints de DB. Pour les patients considérés euthymiques sous lithium, l'addition de la lamotrigine ou de l'olanzapine a démontré des effets anxiolytiques similaires (niveau 3). Dans une analyse secondaire, des combinaisons d'olanzapine et de la fluoxétine (niveau 3) et, dans une moindre mesure, la monothérapie de l'olanzapine, ont été efficaces pour réduire l'anxiété chez les patients souffrant de DB. La gabapentine employée comme thérapie d'appoint dans des études ouvertes a réduit les symptômes d'anxiété chez les patients atteints de DB (niveau 4) et compte tenu de son profil d'efficacité dans d'autres troubles anxieux et de tolérance avec des effets secondaires relativement bénin, la gabapentine paraît être une stratégie appropriée.

Il est difficile aujourd'hui de préconiser une stratégie pharmacologique plutôt qu'une autre. Les limitations résultant d'une pénurie de données empêchent l'élaboration de lignes directrices claires ou des algorithmes de traitement.

d) TB et troubles de la personnalité

Un trouble de la personnalité comorbide est un facteur de résistance important, notamment du fait de la moindre observance thérapeutique chez environ 40% des patients.

Une méta-analyse indique que 42% des patients atteints de TB présentent également un trouble de la personnalité comorbide, et cette caractéristique peut être un prédicteur d'une réponse au traitement plus médiocre. Dans cette méta-analyse, les troubles les plus courants étaient les troubles de la personnalité obsessionnels compulsifs (18%), suivis des troubles borderline (16%), évitants (12%) et paranoïaques (11%) et histrioniques (10%).

Les interactions entre les troubles de la personnalité et les TB sont fréquents et complexes. L'étude NERSARC montre que la diagnostic « vie entière » du trouble borderline de la personnalité serait de 50% chez les TB I. L'une des grandes difficultés dans l'étude des relations entre TB et troubles de la personnalité borderline est de distinguer les symptômes du trouble de l'humeur de ceux du trouble de la personnalité. En effet, l'impulsivité, l'irritabilité, les variations de l'humeur, les abus de substances, les relations interpersonnelles difficiles, les comportements à risque peuvent se retrouver dans les deux diagnostics. Une étude a mis en évidence que le critère liant de façon significative les troubles bipolaires et borderline est représentée par l'instabilité affective avec une instabilité de l'humeur, des relations interpersonnelles et de l'image de soi, une sensation de vide chronique et de colère. En revanche, le critère borderline « impulsivité » avec comportements suicidaires, évitement de l'abandon, idéation paranoïde n'est pas associé au TB (de type II) (66).

En 2007, J. Paris et al. ont tenté d'approfondir les relations entre spectre bipolaire et personnalité borderline. Ils concluent que les deux troubles sont indépendants sur le plan phénoménologique mais qu'une étiologie commune n'est pas exclue. Ils soulignent que ce travail confirme l'un des défauts majeurs du DSM, à savoir la présence de comorbidités « empilées » trop fréquentes pour la plupart des troubles psychiatriques (67). Ainsi, au côté de la perspective catégorielle des troubles de la personnalité, une autre approche plus dimensionnelle est envisagée.

Sur le plan thérapeutique, les spécificités pharmacologiques recommandées par la CANMAT sont le valproate (niveau 3) et la lamotrigine (niveau 4) qui peuvent procurer un certain soulagement symptomatique du trouble de la personnalité borderline comorbide.

Ces recommandations rejoignent l'idée de M. ALDA et ses trois sous-types de TB avec le type « caractérologique » répondant mieux aux AC (19).

Sur le plan psychothérapeutique, Alesiani et co. ont évalué la valeur du programme STEPPS, Système d'entraînement à la prédictibilité émotionnelle et à la gestion de problèmes, pour 32 sujets présentant un TP et un trouble de l'humeur (50% de patients atteints de DU, 50% de patients bipolaires dont la majorité de type II), et des antécédents de tentatives de suicide ou de blessures auto-infligées ainsi qu'une dysrégulation émotionnelle et comportementale. Bien que les résultats soient préliminaires en raison de la petite taille de l'échantillon et du taux élevé d'abandon, les résultats suggèrent qu'un tel traitement de groupe peut améliorer les symptômes et réduire les tentatives de suicide et les hospitalisations (68).

e) TB et TDAH

Epidémiologie et éléments communs

Chez un patient présentant un TB, une impulsivité très importante et un déficit attentionnel élevé et permanent doit faire rechercher un TDAH. Il existe 3 formes de TDAH : déficit attentionnel prédominant, hyperréactivité / impulsivité prédominante, ou mixte. Dans la comorbidité avec le TB, il s'agit d'une forme mixte dans 96% des cas.

Le TDAH et la TB coexistent beaucoup plus souvent que ce que l'on pourrait attendre d'après leur prévalence individuelle dans la population générale. Environ 10% - 20% des patients atteints de TB répondent aux critères du TDAH chez l'adulte, et jusqu'à 20% des adultes atteints de TDAH répondent également aux critères du TB (69).

Le TB et le TDAH présentent un degré élevé de chevauchement des symptômes, rendant le diagnostic de comorbidité difficile et nécessitant une attention particulière aux antécédents infantiles et à l'évolution de la maladie au cours de la vie. Les patients présentant un TDAH comorbide subissent souvent une évolution plus réfractaire au traitement, davantage d'épisodes thymiques, une plus grande déficience fonctionnelle et un risque accru de suicide.

Les recommandations thérapeutiques

En termes de traitements pharmacologiques, les recommandations de la CANMAT visaient à traiter d'abord les symptômes bipolaires avec des stabilisateurs de l'humeur et / ou des antipsychotiques atypiques pour stabiliser l'humeur avant d'envisager un traitement pour les symptômes du TDAH. Il a été rapporté que des sels mixtes d'amphétamine (niveau 3), le méthylphénidate (niveau 3), associés aux traitements stabilisateurs de l'humeur sont efficaces pour améliorer les symptômes du TDAH.

La question des psychostimulants dans le trouble bipolaire relève de la même problématique que les antidépresseurs, c'est-à-dire l'instabilité thymique et le risque de virage maniaque. Dans une étude nationale suédoise, menée auprès de patients atteints de TB et de TDAH, le méthylphénidate en monothérapie augmentait le risque de manie de façon significative, tandis que les patients traités simultanément avec un stabilisateur de l'humeur présentaient un risque de manie significativement plus faible. La prescription de psychostimulants peut être utile dans le TB associé au TDAH. De plus, dans la DB, les psychostimulants sont des traitements possibles en cas de résistance au traitement. Le modafinil apparaît dans le tableau de la CANMAT et l'ISBD comme traitement de 3^{ème} ligne pour la DB. Donc, si les patients ayant une comorbidité TDAH/TB nécessitent la prescription d'un psychostimulant, la surveillance étroite de la tension interne et/ou de l'intolérance à la frustration est nécessaire.

Un AP peut aussi être prescrit dans le but de réduire la tension interne, l'irritabilité et les troubles du comportement tels que l'opposition, l'agressivité, ou les comportements à risque.

De plus, les psychothérapies de type cognitivo-comportementale sont utiles dans la gestion des troubles du comportement au quotidien. Les mesures psychoéducatives permettent de mieux gérer les difficultés liées à la symptomatologie sur la vie quotidienne. Un suivi psychothérapeutique semble être un élément essentiel de la prise en charge.

3. Composante somatique

Dans les réponses des questions 6 et 9 du questionnaire, les praticiens ont mis en avant plusieurs mots-clés qui reflètent leur préoccupation d'une cause ou d'une participation somatique au phénomène de résistance.

Tout d'abord, distinguons bien la démarche d'élimination d'un diagnostic différentiel en phase initiale, qui détermine la réalisation de bilans biologique et radiologiques (imagerie cérébrale), à la recherche de conditions somatiques aiguës à présentation neuropsychiatriques, de la démarche d'identification d'une condition médicale somatique « comorbide », ou

concomitante, au sens strict. Dès que les examens complémentaires différentiels sont normaux, en combinant les réponses des questions 6 et 9, nous voyons que les praticiens proposent d'éliminer trois pathologies principales : le syndrome d'apnées du sommeil, l'hypothyroïdie, l'obésité. Dans la littérature, les comorbidités somatiques dans le TB les plus fréquentes sont le syndrome métabolique et les dysthyroïdies. Les récentes recommandations de la CANMAT et l'ISBD mettent un point d'honneur sur la recherche et la prise en charge d'un syndrome métabolique.

4. L'environnement psycho social : facteurs de stress psycho sociaux

Les praticiens ont également mis en avant l'importance de l'environnement psychosocial, affectif et l'hygiène de vie. En effet, les facteurs de stress psychosociaux continus pourraient modifier le résultat du traitement dans la DB (70).

D. Synthèse

Nous proposons ici de résumer l'ensemble des facteurs précédemment identifiés sous la forme d'un tableau de bord synthétique.

Tableau 18. Critères et facteurs de résistance dans la DB

Préciser l'épisode	
Vérifier le diagnostic (TB, critères d'EDM)	
Durée de l'épisode	
Chimio gramme : type de traitement, posologie, durée, dosage plasmatique, efficacité, tolérance	
Lithium	
Lamotrigine	
Quetiapine	
Autres traitements	
Autres AC	
Autres AP2G	
Antidépresseurs	
Autres traitements pharmacologiques	
Traitements non pharmacologiques	
ECT (nombre et intensité des séances, efficacité/tolérance)	
Psychothérapie (type, durée, intensité)	
Rechercher	
Observance	
Interactions médicamenteuses	
Usage de substances	
Métabolisme extrême	
Cause organique (aiguë)	
Comorbidité somatique chronique	
Comorbidités psychiatriques	
Trouble anxieux	
Troubles de l'usage de substances	
Trouble de la personnalité	
TADAH	
Facteurs de stress psychosociaux	

Tableau 19. Critères et facteurs de résistance dans la DB (bis)

Critères de résistance	Facteurs dits confondants	Autres facteurs à intégrer
Vérifier la qualité de la prescription pharmacologique (chimio gramme) <ul style="list-style-type: none"> - Type de traitement - Nombre - Posologie (et dosages plasmatiques) - Durée - Efficacité/tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> - Observance - Interactions médicamenteuses - Usage de substances - Métabolismes extrêmes - Comorbidité somatique aiguë 	Comorbidité psychiatrique <ul style="list-style-type: none"> - Trouble de l'usages de substances - Troubles anxieux - Troubles de la personnalité - TDAH
Traitements non pharmacologiques <ul style="list-style-type: none"> - Electro convulsivothérapie - Psychothérapies 		Comorbidité somatique chronique

Maintenant nous allons nous intéresser aux modèles de résistance. Nous avons vu précédemment que certains auteurs comme Pachiarotti proposaient des niveaux de résistance. Comment intégrer tous ces critères pour évaluer le niveau de résistance ? Même si une définition claire et consensuelle est souhaitable pour la DBR et que dans le but de la recherche celle-ci repose logiquement sur les dernières recommandations pharmacologiques, en pratique clinique, une des possibilités pour pallier les difficultés de définition de la DBR serait de proposer une approche plus dimensionnelle. En effet, un modèle dimensionnel permettrait de mettre en lumière les différents critères de résistance et les facteurs de résistance cités ci-dessus. D'un point de vue clinique, la définition de la DBR devrait être capable de classer les patients en fonction de leur niveau de résistance au traitement, de prédire les chances de réponse future au traitement et de guider la sélection du traitement. Etant donné que des biomarqueurs fiables et cliniquement utiles ne sont pas disponibles, la mesure de la résistance doit être complétée par des variables cliniques connues pour être associées à la réponse au traitement. En effet, au cœur de la définition et de la stadification de la résistance demeure l'absence de validateur externe de la réponse au traitement.

E. Vers une approche dimensionnelle de la dépression bipolaire résistante

1. Les modèles dimensionnels proposés dans la dépression résistante

Nous n'avons pas trouvé de modèle de stadification applicable à la DBR. En revanche, il existe des outils intéressants qui ont été proposés dans la dépression résistante (unipolaire).

Certains auteurs ont proposé de préciser la définition de la résistance par une approche plus dimensionnelle, en prenant en compte le niveau de résistance et son évolution dans le temps. Cette approche s'inspire des classifications utilisées en oncologie, qui permettent de classer les maladies en fonction de leur évolution en termes de gravité : le staging (stades évolutifs). Les modèles de stadification définissent des repères cliniques de l'évolution de la pathologie, qui reflètent la sévérité de la maladie et qui sont des prédicteurs de pronostic ou des indicateurs de réponse au traitement. Ce modèle permettrait de favoriser la détection précoce des troubles et d'améliorer la prise en charge clinique au long cours. Initialement, ce modèle est utile pour repérer les sujets à risques et éviter l'évolution vers les stades plus sévères ; il est également appliqué au TB. Cette approche plus dimensionnelle a ensuite également été utilisée dans la RT et notamment dans la dépression résistante.

Une revue de la littérature de 2012 a trouvé cinq modèles à partir de 950 articles publiés entre 1985 et 2010 (classés par date de publication) et les a comparés en termes d'utilité prédictive et de fiabilité (70) : Le formulaire d'antécédents de traitement antidépresseur, le modèle Thase and Rush, le modèle de stadification européen, la classification des hôpitaux généraux du Massachusetts, et le modèle de stadification de Maudsley (MSM). Le modèle avec l'utilité prédictive la plus élevée était le MSM.

Le MSM est un outil multidimensionnel qui a été présenté par une équipe néerlandaise en 2009 et qui consiste en l'évaluation des échecs des traitements biologiques pour l'épisode en cours combiné avec la sévérité et la durée de l'épisode. Il est basé sur trois scores de sévérité évaluant : l'état dépressif, la puissance des traitements AD mis en œuvre (AD, stratégies d'augmentation, ECT), et la réponse à ces traitements (**Annexe D**). A partir de son score (de 3 à 15), cet outil a montré une validité prédictive prometteuse pour les résultats à court terme (9) et à long terme (71,72). En 2018, une nouvelle étude néerlandaise a évalué l'utilité prédictive du degré de résistance et de la validité du MSM dans la prédiction de la résistance au traitement. Les auteurs concluent que leurs résultats montrent que le MSM est un outil prometteur pour prédire la réponse au traitement chez les patients déprimés (73).

Mais ce modèle de stadification n'intègre pas les stratégies thérapeutiques actuelles comme les associations de traitements ou les psychothérapies. En 2016, une équipe néerlandaise a proposé d'intégrer au MSM des paramètres supplémentaires qui pourraient optimiser davantage la quantification de la résistance et augmenter la capacité à prédire de façon prospective les résultats du traitement : « The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method » (74). Les paramètres intégrés sont : le niveau de déficience fonctionnelle, la présence de comorbidités psychiatriques (symptômes anxieux ou troubles de la personnalité), la présence de (un ou plusieurs) facteurs de stress psychosociaux, le nombre d'optimisation de dose ou d'associations thérapeutiques essayées, l'utilisation ou non de psychothérapie, l'hospitalisation (absence, hospitalisation de jour ou à temps complet) (**Annexe E**). Les auteurs ont ensuite testé ses qualités psychométriques et sa validité dans un échantillon de patients déprimés (traités en ambulatoire et en hospitalisation) avec un suivi de 16 semaines (75).

Dans ce modèle, on retrouve donc la plupart des critères mis en avant par les praticiens et Gitlin que nous avons précédemment : durée de l'épisode, déficience fonctionnelle, type et nombre de traitements essayés, les associations de traitement, la prescription d'ECT, de techniques de psychothérapies, le fait d'être hospitalisé ou non, la présence de comorbidités psychiatriques, de facteurs psychosociaux.

Il existe néanmoins plusieurs points divergents : Tout d'abord, la sévérité de l'épisode proposé dans le MSM n'avait pas été abordée jusque-là. Par ailleurs, la question des comorbidités somatiques proposé par les praticiens n'est pas abordée dans le DM-TRD. Or, on sait que la comorbidité somatique est la règle plutôt que l'exception. On estime que 25% de la population adulte souffre de troubles mentaux et que 68% d'entre eux souffrent de troubles médicaux concomitants (76).

2. Applicabilité des paramètres des modèles de stadification à la DB

a) La durée de l'épisode

Nous avons vu que la durée de l'épisode avait son importance dans la notion de RT. Dans le MSM, les auteurs ont proposé de classer la durée en trois catégories. La durée d'un an et moins était considérée comme aiguë, comprise entre un et deux ans en tant que subaiguë et supérieure à deux ans en tant que chronique. Le seuil de deux ans pour la dépression chronique était basé sur le critère du système de diagnostic (DSM-IV-TR). Dans le MSM, ces deux dernières variables, la sévérité et la durée, prédisent la résistance au traitement de manière indépendante. Ces mêmes variables ont été repris dans le DM-TRD et pourraient être appliquées à la DB.

b) La sévérité de l'épisode

L'inclusion de la sévérité comme critère d'échelonnement a non seulement un sens clinique, mais la sévérité de la maladie a également été systématiquement associée à une mauvaise réponse aux traitements dans de nombreuses études. En effet, la sévérité des symptômes est le meilleur prédicteur de la persistance des symptômes dépressifs et de l'apparition de symptômes résiduels et d'une rechute. Le MSM a été développé en utilisant les catégories de gravité de la section « Troubles mentaux et comportementaux » de la 10ème révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) : subsyndromique, léger, moyen, sévère sans éléments psychotiques, sévère avec des éléments psychotiques. L'utilité de l'inclusion du niveau de subsyndromique est démontrée par son association avec l'incapacité, la mauvaise qualité de vie et la rechute. Ce critère pourrait être appliquée dans la DB

c) L'échec du traitement pharmacologique

La première dimension fondamentale du MSM est l'échec du traitement. Nous avons vu que l'échec du premier traitement semble important en ce sens qu'une fois que le premier essai de traitement a échoué, le taux de réponse à chaque traitement successif diminue. Cela implique que l'échec du premier traitement constitue un point de départ significatif dans la mesure de ce continuum conceptuel.

Dans le MSM on précise trois paramètres principaux : le type de traitements (antidépresseurs, ECT), le nombre de traitements essayés (par exemple niveau 1 : 1 à 2 médicaments) et les stratégies de potentialisation (augmentation de la posologie, associations, hospitalisation ou non).

d) Le type de traitement pharmacologique

Dans le DM-TRD on inclue les antidépresseurs. L'application de ce modèle devrait prendre en compte les traitements thymorégulateurs.

De plus, la précision de la durée et de la posologie du traitement administré est nécessaire. Il est proposé que le traitement AD ne compte que si le traitement a été administré pendant six semaines. Il en va de même pour la DB. A noter que si les premières définitions exigeaient un délai de six semaines, Pacchiarotti va proposer un délai de huit semaines pour conclure à un manque d'efficacité.

Comme nous l'avons déjà vu, la CANMAT propose que les taux sériques de lithium soient compris entre 0.8 et 1.2 meq/L, que la lamotrigine soit prescrit à une posologie minimale de 200mg et la quiétapine entre 300 et 600mg/j.

e) Autres traitements et intensification

Le DM-TRD permet d'intégrer aux critères d'évaluation de la résistance l'utilisation de traitements non pharmacologiques comme l'ECT et la psychothérapie. Dans le DM-TRD, l'évaluation de la réponse à l'ECT est binaire tandis que l'utilisation de la psychothérapie est graduée selon le type de thérapie : psychothérapie de soutien, une psychothérapie validée ou l'essai de plusieurs psychothérapies validées. Le fait ou non d'être hospitalisé est également pris en compte dans le score. Ces paramètres pourraient tout être appliqués de la même manière à la DB.

f) Le niveau de déficience fonctionnelle

Les auteurs expliquent que bien que cela puisse représenter une approximation de la gravité de la dépression, ils proposent de rajouter aux paramètres du MSM l'altération fonctionnelle en raison de son association avec des facteurs qui influent indirectement sur la dépression et le traitement, en particulier lorsque la dépression est chronique (76). En effet, les patients présentant des niveaux de gravité de dépression identiques peuvent fonctionner différemment dans leur vie quotidienne en raison des différences de soutien social ou de ressources économiques (77,78). Pour plus de simplicité et d'acceptabilité, ils ont utilisé l'échelle de fonctionnement global qui est largement utilisée (APA, 1994, APA, 2000) en pratique clinique.

g) Les comorbidités psychiatriques

Pour la dépression résistante, les auteurs néerlandais ont proposé de prendre en compte certaines comorbidités psychiatriques : les symptômes anxieux et les troubles de la personnalité. Les troubles de l'humeur sont effectivement souvent associés à une comorbidité anxieuse et celle-ci influence l'évolution et la réponse au traitement. Cette constatation est vraie pour la dépression unipolaire comme la DB. L'association à un trouble de la personnalité augmente également le risque de résistance.

Néanmoins, les comorbidités entre DU et DB sont différentes en termes de prévalence et d'expression. Les études comparant la comorbidité psychiatrique des épisodes dépressifs majeurs et des TB montrent en général des taux plus élevés de ces affections dans la maladie bipolaire que dans la dépression majeure (58). En effet, une étude du réseau collaboratif de la Stanley Foundation, publiée en 2001 aux États-Unis, qui a examiné les pathologies comorbides

survenant au cours de la maladie bipolaire, chez des patients ambulatoires montre que 65 % des patients bipolaires présenteraient au moins une autre affection psychiatrique, 42 % deux affections et 24 % trois affections au cours de leur vie. D'autres auteurs estiment même que 90% des patients bipolaires présentent une comorbidité psychiatrique au cours de leur vie (57). Nous avons vu que les principales comorbidités psychiatriques à rechercher chez un patient bipolaire étaient les comorbidités addictives, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité et le TDAH.

Pour les comorbidités addictives, nous pourrions coter selon s'il existe un usage, un abus (0.5 point) ou une dépendance (1 point).

Pour les autres comorbidités, la cotation pourrait se faire sur le même modèle que le DM-TRD.

h) Les facteurs de stress psychosociaux

Les facteurs de stress psychosociaux continus pourraient modifier le résultat du traitement dans la DB. Les auteurs néerlandais du DM-TRD ont préféré dichotomiser la réponse : absence ou présence de facteurs de stress.

3. Synthèse

Tableau 20. Modèle intégratif prenant en compte les critères et les facteurs de résistance, basé sur le DM-TRD.

Modèle intégratif (critères et facteurs de résistance pertinents)		
Durée de l'épisode	Aigu	
	Subaigu	
	Chronique	
Sévérité de l'épisode	Subsyndromique	
	Léger	
	Moyen	
	Sévère	
	Sévère sans symptômes psychotiques	
Déficience fonctionnelle	GAF 90-100%	
	GAF 60-90%	
	GAF 30-60%	
	GAF < 30%	
Comorbidités addictives	Absence	
	Usage	
	Dépendance	
Comorbidité anxieuse	Absence	
	Présence mais sans remplir les critères du DSM V	
	Remplit les critères du DSM V	
Troubles de la personnalité	Absence	
	Présence (sans entretien formel)	
	Présence sur un entretien formel	
Facteurs de stress psychosociaux	Absence	
	Au moins 1	
Echec du traitement pharmacologique		
Thymorégulateurs		
Associations		
ECT		
Psychothérapies		
Hospitalisation		

V. Limites

Notre travail comporte plusieurs limites, essentiellement d'ordre méthodologique.

On peut identifier un potentiel biais de recrutement du fait de la grande majorité de praticien travaillant en intra hospitalier et travaillant au CHU, dont les habitudes diagnostiques et thérapeutiques sont certainement différentes de l'immense majorité des praticiens.

De plus, les praticiens dépendent de quatre centres hospitaliers appartenant à la même ville, les praticiens exerçant au CHU dépendait du même centre, où les habitudes diagnostiques et thérapeutiques sont probablement proches (dosages sanguins, accessibilité des thérapeutiques dont l'électro convulsivothérapie).

Il est également loisible de questionner la reproductibilité et la fiabilité d'une analyse sémantique, nécessairement subjective.

Une autre limite est le caractère trop peu discriminant d'une grande majorité de réponses aux questions posées. Des analyses sur des échantillons plus grands ou avec un questionnaire plus adapté permettraient peut-être d'améliorer la scientificité ou la significativité statistique des résultats. Cela ouvre des champs d'exploration.

Enfin, il semblerait pertinent de conduire de futures explorations afin de valider le modèle que nous proposons plus haut.

VI. Conclusion

La résistance au traitement (RT) dans la dépression bipolaire (DB) est un phénomène auquel les psychiatres sont couramment confrontés, mais l'estimation de sa prévalence est variable d'un psychiatre à un autre. Et pour cause, il n'existe à ce jour pas de définition consensuelle de la DB-RT. C'est une notion complexe et mouvante qui évolue au fil des paradigmes et des recommandations thérapeutiques.

Nous avons vu que, selon les définitions retrouvées dans la littérature et les critères mis en avant par les praticiens de terrain, la définition de la RT repose sur une approche essentiellement pharmacologique. Les définitions de la littérature évoluent en fonction des recommandations thérapeutiques et se basent sur les traitements recommandés en première intention. L'évaluation de la RT dans la DB doit prendre en compte la qualité des prescriptions antérieures en précisant le type de traitement, le nombre de traitements essayés (ainsi que leurs associations), leurs posologies et durées d'administration. La raison des changements de traitement doit être signifiée : est-ce par manque d'efficacité ou un problème de tolérance ? L'efficacité et la tolérance sont deux entités à explorer et notamment, une mauvaise observance est le principal confondant d'un trouble résistant.

Mais la prise en charge de la DB ne repose pas que sur les traitements médicamenteux. En effet, il est bien établi que le TB est déterminé par un ensemble de facteurs, à la fois psychologiques, génétiques et environnementaux et que la prise en charge de la DB repose sur un modèle bio-psycho-social. Au-delà du traitement pharmacologique, il est légitime de s'interroger sur la place des techniques d'électrostimulation et des thérapies psychosociales et leur intégration dans les critères de résistance.

Au-delà des traitements en question, d'autres dimensions sont néanmoins à prendre en compte. Les praticiens ont proposé d'éliminer une composante somatique, au rang desquels on retrouve, sans que cela soit exclusif, un syndrome métabolique et une hypothyroïdie. Il est aussi essentiel de prendre en compte les comorbidités psychiatriques. En effet, rares sont les TB dits « typiques » et les troubles comorbides dans le TB sont davantage la règle que l'exception, et ce, d'autant plus devant un trouble dit résistant. Les comorbidités influent sur le cours de la maladie en augmentant la probabilité de RT. Nous avons vu que les comorbidités principales dans la DB sont les troubles de l'usage de substances, les troubles anxieux, les troubles de la personnalité et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Pour pallier les difficultés de définition de la dépression résistante, nous avons proposé, à l'image de ce qui a pu déjà être conceptualisé dans la DU résistante, une approche plus dimensionnelle intégrant l'ensemble des paramètres déterminants participant à estimer les contours du phénomène de résistance dans la DB. En effet, la RT n'est pas un phénomène du tout ou rien, mais se situe davantage sur un continuum. Une approche dimensionnelle permet de décrire le niveau de RT en termes de divers degrés de gravité en prenant en compte l'ensemble des facteurs de résistance et notamment les comorbidités psychiatriques. Le cadre et les outils du modèle dimensionnel de stadification de Maudsley offrent une plate-forme pour la compréhension partagée et la recherche reproductible dans le domaine de la dépression résistante. L'application de son extension, le modèle néerlandais de quantification de la RT dans la dépression, que nous avons proposé au travers de notre travail, pourrait être intéressant pour mieux définir la DB-RT de manière plus intégrative. Il semblerait pertinent de conduire de futures explorations afin de valider ce modèle dans la DB.

VII. Annexes

A. Questionnaire

1. Vous êtes :

Mark only one oval.

- Psychiatre
- Other: _____

2. Vous travaillez majoritairement en : *

Mark only one oval.

- Intra hospitalier
- Extra hospitalier

3. Votre activité se déroule principalement en: *

Mark only one oval.

- CHU
- CHR
- Clinique privé
- Cabinet libéral

4. Dans votre patientèle, avez-vous des patients bipolaires résistants au traitement ? *

Mark only one oval.

- Oui

10. Devant une dépression bipolaire résistante, la réalisation d'examens complémentaires biologiques vous paraît : *

Mark only one oval per row.

5. Selon vous, quelle est la prévalence de la résistance au traitement dans votre patientèle bipolaire ? *

Mark only one oval.

- 0-10%
- 10-20%
- 20-30%
- 30-40%
- > 40%

6. Selon vous, de manière la plus exhaustive possible et, si possible en hiérarchisant vos éléments de réponse du plus pertinent au moins pertinent, quels sont éléments pertinents, aussi bien clinique que paraclinique, pour définir une dépression bipolaire résistante ?" *

7. Parmi les définitions (d'une dépression bipolaire résistante) proposées ci-dessous dites pour chacune si elle vous paraît : *

Mark only one oval per row.

	Très pertinente	Pertinente	Peu pertinente	Pas pertinente du tout
Episode dépressif n'ayant pas répondu à au moins deux essais successifs de traitements antidépresseurs et/ou thymorégulateurs bien conduits en termes de dose et de durée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Episode dépressif chez un patient bipolaire qui n'a pas répondu à un traitement par lithium, à des taux sériques de 0,8 mmol /L, pendant au moins 6 semaines	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Episode dépressif survenant chez un patient bipolaire, sous traitement thymorégulateur admis comme efficace dans la dépression bipolaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Episode dépressif chez un patient bipolaire, pour lequel une rémission n'est pas atteinte malgré l'administration, pendant au moins 8 semaines, d'une bithérapie Lithium (avec un dosage plasmatique à 0.8 mEq/l) + Lamotrigine (50 à 200mg/j) ou d'une bithérapie Lamotrigine (50 à 200mg/j) +un autre stabilisateur de l'humeur ou d'une monothérapie par Quetiapine en monothérapie (>600mg/j)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Selon vous, à propos de la définition d'une dépression bipolaire résistante, *

Mark only one oval per row.

	Très pertinent	Pertinent	Peu pertinent	Pas pertinent du tout
Il est nécessaire de distinguer les troubles bipolaire de type 1 et 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il faut exclure de la définition les patients intolérants au traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
On devrait intégrer la réponse à la psychothérapie dans les critères de résistance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
On devrait prendre en compte la réponse aux psychothérapies (validées dans la prise en charge de la dépression bipolaire) dans les critères de résistance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

09. Selon vous, quels sont les facteurs pertinent à rechercher avant de conclure à une dépression bipolaire résistante ? Classer les du plus significatifs au moins significatifs *

10. Devant une dépression bipolaire résistante, la réalisation d'examens complémentaires biologiques vous paraît : *

Mark only one oval per row.

	Très pertinent	Pertinent	Peu pertinent	Pas pertinent du tout
Dosages des antipsychotiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dosage des anticonvulsivants	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dosages des antidépresseurs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Phénotypage/Génotypage des cytochromes P450	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

B. Critères de Gitlin

Table 1 Considerations for criteria for treatment resistance in bipolar disorder

Specify phase

Acute mania
Acute depression
Breakthrough episodes during maintenance treatment
Functional outcome

Specify number of failed adequate treatments

Define minimum threshold dose of treatment
Consider exclusion of treatment-intolerant subjects

Exclude subjects on antidepressants in defining those with treatment-resistant mania or continued cycling?

Define response

For acute mania, 50% decrease in Young Mania Rating Scale (YMRS) vs YMRS score below a specified threshold
For maintenance treatment, one breakthrough episode vs > one episode in specified time frame

Require specified number of combination treatments
Consider exclusion of noncompliance-precipitated episodes

C. Niveaux de résistance (Pacchiarotti)

Table 1. Algorithm to overcome treatment-resistance in bipolar I depression

Quetiapine (≥ 600 mg)	Step 1
OR	8 weeks
Lithium (0.8 mEq/l) (OR other mood stabilizing ongoing regimen) + lamotrigine (50–200 mg)	CGI-BP < 2; HAM-D < 7
Failure in step 1: resistant bipolar I depression	
Olanzapine + fluoxetine (OFC) (6–12 + 25–50 mg)	Step 2
OR	
Quetiapine (> 600 mg) + lamotrigine (50–200 mg)	
Failure in step 1 + step 2: refractory bipolar I depression	
Adjust OFC dose	Step 3
OR	
Lithium (0.8 mEq/l) + SSRI (20–40 mg)/bupropion (150–300 mg)	
OR	
Quetiapine (> 600 mg) + SSRI (20–40 mg)/bupropion (150–300 mg)	
OR	
Novel agents as adjuncts (modafinil: 100–200 mg or pramipexole: mean 1.7 mg/die)	
Failure in step 1 + step 2 + step 3: intractable bipolar I depression	
Electroconvulsive therapy (one full cycle)	Step 4
Failure in step 1 + step 2 + step 3 + step 4: involuntal bipolar I depression	

Table 2. Algorithm to overcome treatment-resistance in bipolar II depression

Quetiapine (300–600 mg)	Step 1
OR	8 weeks
Lithium (0.8 mEq/l) (OR other mood stabilizing ongoing regimen) + lamotrigine (50–200 mg)	CGI-BP < 2; HAM-D < 7
Failure in step 1: resistant bipolar II depression	
Quetiapine (300–600 mg) + SSRI (20–40 mg)/bupropion(150–300 mg)	Step 2
OR	
Lithium (0.8 mEq/l) + SSRI (20–40 mg)/bupropion (150–300 mg)	
Failure in step 1 + step 2: refractory bipolar II depression	
Quetiapine (300–600 mg) + MAOIs (tranylcypromine: 20–100 mg/day)	Step 3
OR	
Lithium (0.8 mEq/l) + MAOIs (tranylcypromine: 20–100 mg/day)	
OR	
Novel agents as adjuncts (modafinil: 100–200 mg or pramipexole: mean 1.7 mg/die)	
Failure in step 1 + step 2 + step 3: intractable bipolar II depression	
Electroconvulsive therapy (one full cycle)	Step 4
Failure in step 1 + step 2 + step 3 + step 4: involuntal bipolar II depression	

D. Maudsley Staging Method

E. Maudsley Staging Model (MSM) (Fekadu et al., 2009a)		
Parameter/Dimension	Parameter specification	Score
Duration	Acute (≤ 12 months)	1
	Sub-acute (13–24 months)	2
	Chronic (>24 months)	3
Symptom severity (at baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	–Mild	2
	–Moderate	3
	–Severe without psychosis	4
Treatment failures ^d	–Severe with psychosis	5
	Level 1: 1–2 medications	1
Antidepressants ^d	Level 2: 3–4 medications	2
	Level 3: 5–6 medications	3
	Level 4: 7–10 medications	4
	Level 5: >10 medications	5
	Augmentation	Not used
Electroconvulsive therapy	Used	1
	Not used	0
Total	Used	1
		3–15

E. Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression

The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression.

Item and specification	Score
<i>Episode duration</i> ³	
Acute	1
Sub-acute	2
Chronic	3
<i>Symptom severity</i> ^{1,a}	
Subsyndromal	1
Mild	2
Moderate	3
Severe without psychosis	4
Severe with psychosis	5
<i>Functional impairment</i> ¹	
No impairment (GAF 90–100)	0
Mild impairment (GAF 60–90)	1
Moderate impairment (GAF 30–60)	2
Severe impairment (GAF < 30)	3
<i>Comorbid anxiety symptoms</i>	
Not present	0
Present, but not fulfilling DSM-IV criteria	0.5
Fulfilling criteria \geq 1 DSM-IV anxiety disorder	1
<i>Comorbid personality disorder</i>	
Not present	0
Present; not based on formal interview	0.5
Present; based on formal interview	1
<i>Psychosocial stressors</i> ²	
No psychosocial stressor	0
\geq 1 Psychosocial stressor	1
<i>Treatment failures</i> ³	
<i>Antidepressants</i> ³	
Level 0: not used	0
Level 1: 1–2 medications	1
Level 2: 3–4 medications	2
Level 3: 5–6 medications	3
Level 4: 7–10 medications	4
Level 5: > 10 medications	5
<i>Augmentation/combination</i> ^{3,a}	
Level 0: not used	0
Level 1: 1–2 medications	1
Level 2: 3–4 medications	2
Level 3: 5–6 medications	3
<i>Electroconvulsive therapy</i> ^{3,4,a}	
Not used	0
Used	1
<i>Psychotherapy</i> ³	
Not used	0
Supportive therapy	0.5
1 empirically supported psychotherapy ⁵	1
\geq 2 empirically supported psychotherapies ⁵	2
<i>Intensified treatment</i>	
Not used	0
Daypatient treatment ⁶	1
Inpatient treatment ⁷	2
Total	(27)

VIII. Bibliographie

1. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2002;59(6):530-7.
2. Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*. 1 sept 2012;14(6):573-84.
3. Fornaro M, Iasevoli F, Novello S, Fusco A, Anastasia A, De Berardis D, et al. Predictors of hospitalization length of stay among re-admitted treatment-resistant Bipolar Disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*. 1 mars 2018;228:118-24.
4. Sachs GS. TREATMENT-RESISTANT BIPOLAR DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*. 1 juin 1996;19(2):215-36.
5. Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disorders*. 1 avr 2003;5(2):85-97.
6. Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Molecular psychiatry*. 2006;11(3):227.
7. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Colom F, Sanchez-Moreno J, Girardi P, Kotzalidis GD, et al. Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1 déc 2009;120(6):429-40.
8. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, et al. Residual Symptom Recovery From Major Affective Episodes in Bipolar Disorders and Rapid Episode Relapse/Recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1 avr 2008;65(4):386-94.
9. Cleare AFSWCDKMBMLPAJ. A Multidimensional Tool to Quantify Treatment Resistance in Depression: The Maudsley Staging Method. *J Clin Psychiatry*. 27 janv 2009;70(2):177-84.
10. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. nov 2006;163(11):1905-17.
11. Yatham Lakshmi N, Kennedy Sidney H, Parikh Sagar V, Schaffer Ayal, Bond David J, Frey Benicio N, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 14 mars 2018;20(2):97-170.
12. Motovsky B, Pecenak J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub*. mars 2013;25(1):34-9.
13. Almeida JRC de, Phillips ML. Distinguishing between Unipolar Depression and Bipolar Depression: Current and Future Clinical and Neuroimaging Perspectives. *Biological Psychiatry*. 15 janv 2013;73(2):111-8.

14. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. oct 2008;69(10):1589-601.
15. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. nov 2013;170(11):1249-62.
16. Garrabé J. Remarques historiques sur la nosographie des troubles thymiques : de la psychose maniaco-dépressive à la bipolarité. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. oct 2014;172(8):642-51.
17. Schou M. Normothymotics, "Mood-Normalizers": Are Lithium and the Imipramine Drugs Specific for Affective Disorders? *The British Journal of Psychiatry*. nov 1963;109(463):803-9.
18. Bauer MS, Mitchner L. What is a « mood stabilizer »? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*. janv 2004;161(1):3-18.
19. Alda M. The phenotypic spectra of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. mai 2005;14:S94-9.
20. Alda M, Grof P, Rouleau GA, Turecki G, Young LT. Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 juill 2005;29(6):1038-45.
21. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. mars 2010;11(2):81-109.
22. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Imipramine and Paroxetine in the Treatment of Bipolar Depression. *AJP*. 1 juin 2001;158(6):906-12.
23. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry*. oct 1969;21(4):486-96.
24. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE. Lithium Response in Unipolar Versus Bipolar Depression. *AJP*. 1 juill 1972;129(1):44-7.
25. Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1975;32(9):1107-11.
26. Gelenberg AJ, Carroll JA, Baudhuin MG, Jefferson JW, Greist JH. The meaning of serum lithium levels in maintenance therapy of mood disorders: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. déc 1989;50 Suppl:17-22; discussion 45-47.
27. Schou M. [50 years lithium treatment]. *Encephale*. avr 2000;26(2):1-6.

28. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* mars 2008;10(2):323-33.
29. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry.* janv 2009;194(1):4-9.
30. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, Kelly DI, Fischer EG, Zboyan HA, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord.* déc 2008;111(2-3):334-43.
31. Vervloet D. [Therapeutic education in the asthmatic patient]. *Rev Mal Respir.* févr 2002;19(1):29-32.
32. Li K, Tao J, Li Y, Chen M, Wu X, Liao Y, et al. Patterns of persistence with pharmacological treatment among patients with current depressive episode and their impact on long-term outcome: a naturalistic study with 5-year follow-up. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:681-93.
33. Colom F. Achieving remission and recovery in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* nov 2010;71(11):e32.
34. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(1):87-91.
35. Schumann C, Lenz G, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Research.* déc 1999;89(3):247-57.
36. Haynes BL. Promoting Compliance When Faith Gets in the Way. *J Christ Nurs.* juin 2017;34(2):112-9.
37. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Research.* 5 mai 2000;42(3):241-7.
38. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* déc 2003;2(4):323.
39. Velligan D, Sajatovic M, Valenstein M, Riley WT, Safren S, Lewis-Fernandez R, et al. Methodological challenges in psychiatric treatment adherence research. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* avr 2010;4(1):74-91.
40. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E. Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: A comprehensive review. *Journal of Affective Disorders.* 1 juill 2013;149(1):247-52.
41. Strauss JL, Johnson SL. Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res.* 7 déc 2006;145(2-3):215-23.

42. Maurel M, Azorin J-M, Adida M, Fakra E, Richieri R, Bottai T, et al. [Bipolar affective disorders: Models and assessment of psychological treatments]. *Encephale*. déc 2010;36 Suppl 6:S202-205.
43. Lolic M, Vázquez GH, Alvarez LM, Tamayo JM. Psychosocial interventions in bipolar disorder: a review. *Actas Esp Psiquiatr*. avr 2012;40(2):84-92.
44. Schrenk D, Brockmeier D, Mörike K, Bock KW, Eichelbaum M. A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 1998;53(5):361-7.
45. Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, Cucchia G, Jonzier-Perey M, Baumann P, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2004;24(2):214-9.
46. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB, Lam MS, Albers LJ, Reist C, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C-->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2001;21(6):603-7.
47. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2006;62(12):1049-53.
48. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. août 2004;76(2):178-84.
49. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 1 avr 2017;72(2):301-9.
50. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong M-L, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. mai 2004;9(5):442-73.
51. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerlauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. mai 2004;75(5):386-93.
52. Nordenskjöld A. ECT is superior to pharmacotherapy for the short-term treatment of medication-resistant inpatients with bipolar depression. *Evidence Based Mental Health*. nov 2015;18(4):118-118.
53. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. avr 2017;15, 15(3, 3):359, 359-71.
54. Miklowitz DJ, Otto MW. Psychosocial interventions for bipolar disorder: a review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. *Psychopharmacol Bull*. 2007;40(4):116-31.

55. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, et al. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord.* 01 2016;201:203-14.
56. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2017;210(5):333-41.
57. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2007;64(5):543-52.
58. Kahn J-P. [Comorbidity and bipolar disorders]. *Encephale.* sept 2006;32 Pt 2:S511-514.
59. McDermid J, Sareen J, El-Gabalawy R, Pagura J, Spiwak R, Enns MW. Co-morbidity of bipolar disorder and borderline personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Compr Psychiatry.* avr 2015;58:18-28.
60. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:321-30.
61. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* févr 2015;17(1):1-16.
62. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* août 2001;3(4):181-8.
63. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* févr 2003;5(1):58-61.
64. Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: A review. <http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/data/revues/09249338/v25i6/S0924933810000532/> [Internet]. 21 sept 2010 [cité 11 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/266111/>
65. Lee JH, Dunner DL. The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. *Depress Anxiety.* 2008;25(2):91-7.
66. Benazzi F. Borderline personality-bipolar spectrum relationship. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* janv 2006;30(1):68-74.
67. Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry.* avr 2007;48(2):145-54.
68. Alesiani R, Boccalon S, Giarolli L, Blum N, Fossati A. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS): program efficacy and personality features as predictors of drop-out - an Italian study. *Compr Psychiatry.* mai 2014;55(4):920-7.

69. Brus MJ, Solanto MV, Goldberg JF. Adult ADHD vs. bipolar disorder in the DSM-5 era: a challenging differentiation for clinicians. *J Psychiatr Pract.* nov 2014;20(6):428-37.
70. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders.* 1 mars 2012;137(1):35-45.
71. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry.* juill 2009;70(7):952-7.
72. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry.* nov 2012;201(5):369-75.
73. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry.* 11 avr 2018;18(1):100.
74. Peeters FPML, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, Lande HJ van der, et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *Journal of Affective Disorders.* 15 nov 2016;205:365-71.
75. van Belkum SM, Geugies HH, Lysen TS, Cleare AJ, Peeters FPML, Penninx BWJH, et al. Validity of the Maudsley Staging Method in Predicting Treatment-Resistant Depression Outcome Using the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry.* 23 janv 2018;79(1).
76. Frank AM, McConnell TR, Rawson ES, Fradkin A. Clinical and functional predictors of health-related quality of life during cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* août 2011;31(4):223-9.
77. Verboom CE, Ormel J, Nolen WA, Penninx BWJH, Sijtsma JJ. Moderators of the synchrony of change between decreasing depression severity and disability. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1 sept 2012;126(3):175-85.
78. Verboom CE, Sentse M, Sijtsma JJ, Nolen WA, Ormel J, Penninx BWJH. Explaining heterogeneity in disability with major depressive disorder: Effects of personal and environmental characteristics. *Journal of Affective Disorders.* 1 juill 2011;132(1):71-81.

Liste des abréviations

AC:	Anticonvulsivant
AD:	Antidépresseur
ADT:	Antidépresseur tricyclique
AMM:	Autorisation de mise sur le marché
AP:	Antipsychotique
AP2G:	Antipsychotique de seconde génération
CANMAT:	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DB :	Depression bipolaire
DBR :	Depression bipolaire résistante
DM-TRD :	The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DU :	Dépression unipolaire
ISBD :	International Society for Bipolar Disorder
IV :	Intraveineux
Li :	Libération immédiate
LP :	Libération prolongée
MADRS:	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MSM :	Maudsley Staging Method ou Méthode de stadification de Maudley
NL :	Neuroleptique
RT :	résistance au traitement
TBI :	Trouble Bipolaire de type I
TBII :	Trouble bipolaire de type II
TDAH :	Trouble de Déficit de l'Attention et d'Hyperactivité «
WFSBP:	World Federation Society of Bipolar Disorder

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Contexte : Il n'existe à ce jour aucune définition consensuelle de la dépression bipolaire (DB) résistante. L'objectif de notre travail était de confronter l'avis des praticiens en psychiatrie sur la question de la définition de la résistance au traitement (RT) dans la DB, au regard des définitions retrouvées dans la littérature.

Méthodes : Notre enquête est une étude épidémiologique descriptive multicentrique transversale de juin à août 2018 auprès de praticiens en psychiatrie, par le biais d'un questionnaire semi-directif de dix questions.

Résultats : 54 praticiens ont répondu au questionnaire, dont la plupart travaillent majoritairement en intra-hospitalier et dans un centre hospitalier universitaire, ce qui nous a permis de recueillir les critères et les facteurs de résistance pertinents à leurs yeux. Pour eux, la définition la plus pertinente était celle qui définissait la DB-RT comme un épisode dépressif n'ayant pas répondu à au moins deux essais successifs de traitements antidépresseurs (AD) et/ou TR bien conduits en termes de dose et de durée. Pour les praticiens, la définition de la RT repose sur une approche essentiellement pharmacologique et son évaluation doit prendre en compte le type et le nombre de traitements essayés (ainsi que leurs associations), leurs posologies et durées d'administration. Mais les praticiens ont mis en avant : - d'autres types de traitements, comme les psychothérapies, - d'autres critères, comme l'observance, premier facteur confondant d'un trouble résistant, - d'autres dimensions à prendre en compte notamment les comorbidités psychiatriques.

Discussion : La notion de RT est complexe. Elle est mouvante et évolue au fil des paradigmes. Les définitions de la littérature évoluent en fonction des recommandations thérapeutiques de première intention. Pour pallier les difficultés de définition de la DB-RT, nous avons proposé une approche plus dimensionnelle intégrant l'ensemble des paramètres déterminants participant à estimer les contours du phénomène de résistance. En effet, la RT n'est pas un phénomène du tout ou rien, mais se situe davantage sur un continuum. Une approche dimensionnelle permet de décrire le niveau de RT en termes de divers degrés de gravité en prenant en compte l'ensemble des facteurs de résistance et notamment les comorbidités psychiatriques. L'application du modèle néerlandais de quantification de la RT dans la dépression (DM-TRD), extension du modèle de stadification de Maudsley (MSM), pourrait être intéressant pour mieux définir la DB-RT de manière plus intégrative. Il semblerait pertinent de conduire de futures explorations afin de valider ce modèle dans la DB.

Mots clés : dépression bipolaire, résistance au traitement, dimensionnel, DM-TRD