



**HAL**  
open science

# L'observance thérapeutique des femmes bipolaires au cours de la période périnatale

Andrea Buresi

► **To cite this version:**

Andrea Buresi. L'observance thérapeutique des femmes bipolaires au cours de la période périnatale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03827247

**HAL Id: dumas-03827247**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03827247v1>**

Submitted on 24 Oct 2022

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'observance thérapeutique des femmes bipolaires  
au cours de la période périnatale**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 14 Octobre 2022**

**Par Madame Andréa BURESI**

**Née le 14 janvier 1992 à Ajaccio (2A)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur NAUDIN Jean**

**Président**

**Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur LEPIDI Hubert**

**Assesseur**

**Madame le Docteur MOREAU Elsa**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur LEFRERE Antoine**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**L'observance thérapeutique des femmes bipolaires  
au cours de la période périnatale**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 14 Octobre 2022**

**Par Madame Andréa BURESI**

**Née le 14 janvier 1992 à Ajaccio (2A)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur NAUDIN Jean**

**Président**

**Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur LEPIDI Hubert**

**Assesseur**

**Madame le Docteur MOREAU Elsa**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur LEFRERE Antoine**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYSS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

## PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## 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

## EMERITAT

### 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	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

## EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
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)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

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

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGEON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

**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**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES**

BOUSSUGES Alain

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

DUTAU Hervé

# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE  
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques  
FIERLING Thomas  
FORTE Jenny  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALI 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)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

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

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
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)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 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 Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (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)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-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)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021*  
 FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

LENOIR Marien (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)  
 SOLER Raphael (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)  
  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

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

CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION**

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BERBIS Julie (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703I**

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)  
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
JARROT Pierre-André (MCU PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
MICHELET Pierre (PU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)      BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
EBBO Mikael (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

**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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
SUCHON Pierre (MCU-PH)  
VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND 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)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

*TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-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)

TROUDE Lucas (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)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

### PHYSIOLOGIE 4402

### PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

### PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

### PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

### PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé ( Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

### RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

### RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

### THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

# REMERCIEMENTS

## Aux membres de mon jury :

### **A Monsieur le Professeur Jean NAUDIN**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de nous transmettre combien la psychiatrie est une spécialité passionnante. Merci pour votre soutien et votre aide, notamment pendant mon premier stage. Merci pour votre gentillesse et pour l'attention que vous m'avez portée tout au long de mon internat.

### **A Monsieur le Professeur Raoul BELZEAUX**

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité, mais aussi pour ta confiance et tes précieux conseils. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises durant mon internat. Travailler à tes côtés est à la fois tellement facile et stimulant que je me considère comme chanceuse d'avoir pu bénéficier de cette expérience.

### **A Monsieur le Professeur Hubert LEPIDI**

Merci de me faire l'honneur de siéger à cette thèse. Merci pour le soutien et l'aide que vous m'avez apporté depuis le début de mes études. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Et merci d'apporter votre expérience à la critique de ce travail.

### **A Madame le Docteur Elsa MOREAU**

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Ta présence ce soir me touche beaucoup. Merci pour ton soutien, tes conseils et ton investissement. Merci d'apporter ton savoir à ce travail. Et enfin, merci pour ton sens de l'amitié, ta franchise et ta loyauté.

### **A Monsieur le Docteur Antoine LEFRERE**

Merci pour ta présence ce soir. Comment ne pas te remercier pour ce semestre passé avec toi. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises. Merci d'être aussi brillant, pédagogue et humble à la fois. Merci d'avoir toujours été aussi à l'écoute. En écrivant ces mots, je pense à tous les moments passés. Merci pour tous tes conseils, pour toutes ces pauses cigarettes, pour tous ces fous rires et merci d'avoir fait en sorte que mon stage au Centre Expert des Troubles Bipolaires reste un aussi bon souvenir.

### **A ma famille,**

**A ma Mère**, mon pilier. Comment te remercier en quelques mots ? il me faudrait écrire un livre entier. Merci pour ton amour sans faille. Merci pour ton dévouement. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour que je sois là aujourd'hui. C'est à toi que je dois tout. Toi qui as dû assumer le rôle de deux parents à la fois. Toi qui penses toujours aux autres avant de penser à toi. Merci pour tout ce que tu m'as transmis. Merci d'avoir été un exemple pour moi. Merci d'avoir été ma première supportrice. Merci d'être si forte, si indépendante. Merci d'être mon pilier, ma force. Merci pour TOUT. Je t'aime terriblement.

**A mon Grand-Père**, mon Etoile. Je sais à quel point tu aurais été fier d'être là ce soir. Merci d'avoir été un véritable Père pour moi. Merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmises. Merci pour ton amour inconditionnel. Merci d'avoir toujours été un modèle de droiture et de bienveillance. Merci de m'avoir toujours appris à voir le bon chez chacun. Ta gentillesse et ta générosité étaient sans limite. Merci d'avoir fait de moi la femme que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir laissé une empreinte indélébile dans mon cœur. Tu me manques énormément. Cette victoire ce soir, elle est pour toi mon étoile.

**A ma Grand-Mère**, ma Mamie chérie. Le Roch de cette famille. On le sait c'est toi qui mènes la barque, une vraie main de fer dans un gant de velours. Merci pour tout. Merci pour tout l'amour que tu m'as donné. Merci pour toute l'attention que tu nous as portée. Merci d'avoir fait en sorte que notre famille soit aussi soudée. Merci pour ce lien si fort que l'on a créé. Mamie gâteau, Mamie drôle, Mamie généreuse, Mamie forte, Mamie râleuse, tu es toutes ces Mamies à la fois. Il me faudrait un roman pour te dire merci. Je t'aime énormément.

**A mon Oncle**, le meilleur Tonton. On a tous un rôle dans notre famille. Toi on t'a attribué celui du chef. Toi qui passes pour le dur alors qu'en réalité tu es une pâte. Quand j'étais petite, Mamie me répétait tout le temps « Andréa arrête de faire des bêtises sinon j'appelle Tonton Christian ». Celui aussi que l'on appelle à chaque coup dur et qui est toujours là. Celui sur qui l'on peut toujours compter. Celui qui ne demande jamais rien. Celui aussi que l'on adore entendre râler. Merci pour tout.

**A ma Marraine**, la meilleure des Mairaines. Je n'aurai pas pu rêver mieux, Maman ne s'est pas trompée quand elle t'a choisi. Tu es le calme et la sérénité de cette famille. Celle que l'on n'entend jamais. Celle qui trouve toujours une solution, celle qui est toujours à l'écoute. Merci d'être toujours là pour moi.

**A mes cousines, Caroline et Laura**, celles avec qui j'ai grandi, celles avec qui j'ai été élevée. Merci pour notre trio de choc. Tellement de souvenirs. Merci pour ce lien si fort que l'on a tissé, en passant par les disputes d'enfance, l'admiration que je vous ai porté de mes yeux de petite fille. Merci de toujours vous être occupée de la petite dernière, de m'avoir toujours amenée avec vous à la plage et en sortie, de m'avoir préparée pour mes BOUMS. Merci pour tous les conseils que vous m'avez apportés et d'avoir répondu à toutes mes questions d'adolescentes et de femme adulte. Merci pour votre présence tout simplement.

**Caroline**, l'ainée, la chef. Merci de toujours me remettre dans le droit chemin, merci de toujours m'apprendre à revoir l'ordre de mes priorités. Merci de me driver quand il le faut. Merci pour le soutien que tu m'apportes et merci de faire en sorte d'être quelqu'un sur qui je puisse toujours compter.

**Laura**, celle qui est toujours là. Une des premières que j'appelle quand ça ne va pas. Merci pour ta franchise, merci pour ta bienveillance, merci de toujours m'épauler et merci de tenter de m'apprendre à laisser courir quand il le faut.

**A P-A** dont la gentillesse est sans limite. Merci d'être toujours de bonne humeur, merci d'être toujours souriant. Merci pour tous les bons moments passés et merci de rendre ma cousine heureuse.

**A Sylvain**, le comique de cette famille. Merci d'être le roi de la macagna. Merci d'être un indic précieux. Merci pour tous tes conseils et ta vision de la vie. Merci d'être quelqu'un sur qui l'on peut compter et merci de rendre ma cousine heureuse.

**A mes petits neveux, Raphael, Anthony et Gabrielle**, merci pour la joie et la gaieté que vous nous apportez au quotidiens. Merci d'être des enfants aussi vifs, espiègles et souriants, vous voir grandir est pour nous tous une source de bonheur.

**A Fanfan et Mardio** dont la générosité et la gentillesse sont sans limite. Merci pour votre bienveillance. Merci d'être de si belles personnes. Merci pour tout.

**A José**, merci d'être un vrai modèle. Tu es à la fois brillant drôle, disponible et en plus de ça tu es un super Papa. Merci pour tous tes conseils et merci d'être quelqu'un sur qui je le sais je peux compter.

**A Carole, Gilles, Nicole, Alain, Maxime et Romin**, merci d'être l'exemple même qu'une famille ne se résume pas aux liens du sang. Merci pour toutes ces étapes que l'on a franchies ensemble et merci pour celles qui sont encore à venir.

**A Monique et Ange**, merci pour toutes ces belles années, pour tous ces beaux moments. Merci aussi d'avoir été présents dans les moins bons. Merci d'être toujours aussi agréables et gentils. Votre présence ce soir me touche énormément.

**A Alexandre et Marine**, merci pour tous ces souvenirs. Toutes ces bagarres à Marinella, merci d'être toujours présents malgré les années et la distance. Merci d'être devenus les adultes aussi admirables que vous êtes aujourd'hui.

**A Monsieur le Docteur Jean-Marc Cresp**, merci pour votre gentillesse. Merci d'avoir suivi mon parcours. Merci de me faire l'honneur de votre présence ce soir.

**A Madame le Professeur Laurence Camoin**, merci pour votre bienveillance, pour tous vos conseils et pour votre soutien. Votre présence ce soir me touche beaucoup.

### **A mes amis de Corse, à ceux qui sont là depuis toujours,**

**A Paula**, mon ange, un vrai diamant tombé tout droit d'un coffret. 25 ans d'amitié, une vie entière. 25 ans que tu me supportes, il faudrait te décerner une médaille. 25 ans sans l'ombre d'un conflit. On s'est construites ensemble. Je ne peux même pas résumer toutes les choses pour lesquelles je devrai te dire merci, il y en a trop. Pas besoin de parler en un regard on se comprend. Tu es celle qui m'apaise en toutes circonstances. Merci d'être une personne aussi exceptionnelle. Merci d'être la sœur que je n'ai jamais eue. Merci de faire partie de ma famille. Merci d'être un vrai socle pour moi. On dit dans la vie que personne n'est indispensable, c'est faux, toi tu l'es clairement pour moi. Je t'aime.

**A Tatiana**, mon alter égo, ma partner in crime, ma famille,

Merci d'être toujours là pour moi. Comment résumer notre amitié en quelques phrases ? C'est mission impossible, il y a trop à dire. Quand je me repasse en mémoire tout le film de ma vie tu es là à chaque étape depuis 15 ans, dans les beaux moments comme dans les plus douloureux, dans les moments les plus marquants et les plus drôles comme dans les moments du quotidien. Tu es celle qui me connaît parfois mieux que moi-même. Celle avec qui je peux passer des moments à ne « rien faire », juste pour être ensemble. Celle que je peux taguer sur un post ou deux copines sont dans la même salle de bain, une dans la douche et une aux toilettes. Celle dont l'amour et soutien sont sans limite. Merci de faire partie des personnes les plus importantes de ma vie. Merci pour tout ce que l'on a déjà vécu et merci pour tout ce qui nous reste encore à vivre ensemble. Je t'aime.

**A J-P**, merci d'être quelqu'un sur qui l'on peut toujours compter. Merci d'être aussi droit et fiable. Merci pour ton honnêteté et ta franchise et merci de rendre ma meilleure amie heureuse.

**A Jade**, mon amie d'enfance. Merci pour ton amitié qui m'est tellement précieuse. Merci d'être présente à chaque étape de ma vie depuis notre enfance. Merci de me connaître par cœur et de me supporter malgré tout. Quand je suis partie à Marseille on m'avait dit que j'allais perdre mes amis à cause de la distance, merci de démontrer le contraire. Merci d'être l'exemple même que malgré les années et la distance rien ne change. Merci de reconnaître au simple son de ma voix si quelque chose ne va pas, merci d'être toi tout simplement.

**A Sandra**, mon Amie avec un A. J'ai tellement de chance de t'avoir à mes côtés. Tu es une personne dont la générosité et la gentillesse sont sans limite. Tu as le cœur sur la main et tu fais partie des personnes les plus saines et désintéressées que je connaisse. Merci pour tous les moments que l'on a vécus ensemble, les études de médecine, les apéros « toujours le coude sur le comptoir » et les moments les moins bons. Quoiqu'il arrive tu réponds toujours présente. Merci pour le soutien que tu m'apportes au quotidien. Merci pour ton sens de l'amitié et merci de faire partie de mes amis les plus proches.

**A Virginie**, ma Vivi. Merci pour tout. Merci pour ces années, déjà 10 ans. Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes nos études de médecine. Merci d'être toujours aussi calme, merci d'être toujours positive. Merci d'être toujours présente pour moi. Même si on est éloignées géographiquement, rien n'a changé et notre lien s'est renforcé. A chaque fois que je te vois j'ai l'impression de t'avoir quittée la veille alors que des fois, cela fait en réalité des mois que l'on ne s'est pas vues. Merci de faire partie de mon quotidien malgré la distance. Et merci pour ton amitié.

**A Candice**, mon coup de cœur. Merci pour tout. Merci d'être quelqu'un sur qui je peux toujours compter. Merci d'être une amie à qui je peux tout dire sans jamais avoir peur d'être jugée. Merci d'être toujours dans la bienveillance. Même si cela ne voit pas forcément au premier coup d'œil, merci d'être une personne aussi sensible. Merci pour ton grand cœur et pour ta générosité et enfin merci pour ce si beau lien d'amitié que l'on a tissé.

**A Annabelle**, ma fleur. Merci pour ta joie de vivre. Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Merci de toujours voir la vie du bon côté. Merci pour ton rire, ta gaieté et ton côté si pétillant. Merci pour tes conseils du quotidiens. Merci pour cette amitié que l'on a créée.

**A Eva**, notre Maman. Merci pour ta gentillesse, merci d'être toujours de bonne humeur. Merci d'être une personne de confiance. Merci d'être aussi notre Maman, celle qui a toujours les mots justes et les bons conseils. Merci pour ta présence.

**A Camille**, mon Ami. Merci pour ton sens de l'amitié. Merci d'être quelqu'un de droit, d'honnête de fiable. Merci pour ta franchise du quotidien. Merci pour toutes ces années passées ensemble. Merci pour tous ces souvenirs, merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments. Et surtout merci pour ton authenticité.

**A Stella**, merci pour ta bonne humeur du quotidien. Merci de faire que chaque moment passé ensemble est toujours agréable et surtout merci de rendre mon ami heureux.

**A Nico**, l'ami sur qui l'on peut toujours compter. Merci pour toutes ces années, merci pour ta gentillesse. Merci d'être présent malgré la distance. Merci d'être toujours là quand j'ai besoin de toi. Merci de toujours rattraper mes conneries et avec le sourire en plus. Merci pour ton sens de l'écoute et de la médiation quand c'est nécessaire. Merci pour ton amitié tout simplement.

**A Mannu**, Merci pour tout. Merci de m'avoir soutenue depuis le début. Merci d'avoir toujours cru en moi, merci de t'être autant réjoui quand j'ai eu ma P1. Merci pour ta bienveillance. Merci d'être un ami aussi sain, aussi sincère et aussi loyal. Je retourne également tous ces compliments à Karine. Merci à vous deux pour toutes ces années et beaucoup de bonheur à vous trois.

**A Cécilia**, ma marraine de cœur. Celle qui me supporte depuis la P1, la meilleure des tutrices. Merci pour tous tes conseils. Merci d'être toujours un exemple. Merci d'être un modèle à la fois de droiture et de bienveillance. Merci de démontrer que l'on puisse être à la fois quelqu'un de franc et de profondément gentil. Merci d'être une personne si forte et si sensible. Merci pour ta sincérité. Merci de faire partie de ma vie.

**A Morgane**, merci pour ta gentillesse. Merci d'être toujours souriante. Merci d'être toujours présente. Merci de toujours t'inquiéter pour nous tous. Merci d'être une personne aussi généreuse. Merci de toujours te préoccuper des autres. Merci pour tous nos moments potins, merci pour tous ces fous rires. Merci pour toutes ces années et beaucoup de bonheur à vous trois.

**A Marie-Pascale**, ma biche. Merci de d'être toujours là malgré les années et la distance. De la P1 à la Thèse, j'ai l'impression que l'on ne s'est jamais quittées. Merci de faire partie de mes amis tout simplement.

## Aux amis qui sont arrivés au fur et à mesure,

### **Les Marseillais et les Corses exilés,**

**A Théo et Matthieu,** merci pour notre beau trio. On est une vraie équipe, tous si différents mais avec les mêmes valeurs et on se complète si bien. C'est un trio qui fonctionne tellement bien, chacun pallie les faiblesses des autres. C'est la définition même de l'amitié.

**A Théo,** merci pour tout. Merci pour tous les moments que l'on a déjà vécus ensemble. Merci d'être un ami sur qui je peux toujours compter. Merci de me redriver quand c'est nécessaire et merci de savoir me dire non quand il le faut. Merci pour la belle personne que tu es.

**A Matthieu,** mille merci ne suffiraient pas. Tu es un ami exceptionnel et j'ai énormément de chance de t'avoir à mes côtés. Merci d'être présent dans chaque moment du quotidien et dans chaque étape importante. Merci de me canaliser quand il le faut. Merci pour ta présence tout simplement.

**A Adri,** merci pour ton si beau sourire. Merci pour ta gentillesse, merci pour ta bonne humeur, merci d'être toi tout simplement.

**A Timothée,** merci pour tout. Merci d'être quelqu'un de fiable, de réfléchi, de mature. Merci de savoir me poser quand il le faut et d'être le vrai Papa de cette équipe, « mest ta ceinture, vas faire une sieste ». Et félicitations patron !

**A Elodie,** ma binôme. Merci pour tout. Merci d'être à mes côtés dans cette aventure comme dans chaque étape de ma vie depuis maintenant 3 ans. Merci pour chaque instant, les moments du quotidien, les confidences, les fous rires, les soirées et les moments importants. Merci d'être une amie sur qui je peux toujours compter. Si je dois enterrer un cadavre c'est sûr que j'appellerai et comme tu le dis si bien, tu creuseras plus profond que moi. Je t'aime ma binôme.

**A Rémi,** merci pour ta bienveillance, pour ta gentillesse. Merci d'être toujours souriant et de faire en sorte que chaque moment soit toujours un régal et surtout merci de rendre mon amie heureuse.

**A Delphine,** ma poupée. Je ne sais même pas par où commencer. Clairement tu fais partie de mes coups de cœur de cet internat. Merci pour ton amitié, merci d'être une si belle personne. Merci d'être toujours là pour moi. Merci de toujours voir le bon côté des choses, de toujours trouver du bon chez les gens. Merci d'être si positive et si bienveillante. Ton amitié m'est très précieuse et où que j'aille je te promets que l'on ne se perdra pas.

**A Guillaume,** merci de nous supporter dans nos délires de filles. Merci pour ces apéros, merci pour ta gentillesse. Merci de prendre soin de mon amie et de la rendre heureuse.

**A Mathieu F,** le king. Merci pour ta présence. Merci pour ton investissement pour cette soirée. Au-delà de ça merci d'être un ami que chacun devrait être fier d'avoir. Derrière tes airs d'un peu macho, un peu foufou, je le sais se cache un grand nounours et quelqu'un de tellement sensible, fiable et authentique. Tu nous as fait tellement peur, mais tu es un battant. Merci pour la leçon donnée, tu es l'exemple même qu'il faut toujours s'accrocher à la vie.

**A Marie et Manu**, une si belle rencontre, merci pour l'organisation de cette soirée.

**Marie**, ma poulette, merci pour tout. Merci pour cette soirée évidemment, merci pour tous ces apéros, pour toutes ces confidences. Merci d'être toujours honnête. Merci d'être si pétillante. Merci d'être aussi impulsive et spontanée que moi et merci d'avoir été là.

**Manu**, merci pour ta gentillesse, merci d'être toujours de bonne humeur. Merci de toujours relativiser et merci d'être quelqu'un sur qui l'on peut compter.

**A Sabine**, merci pour toutes ces années. Merci de m'avoir vu évoluer, de m'avoir toujours écouté. Merci d'avoir toujours répondu présente. Ta présence ce soir me touche beaucoup.

**A Valou**, ma première co Interne, toi et moi c'est Tic et Tac. Merci de m'avoir appris autant de choses durant le début de mon internat. Merci de rire aussi fort que moi. Merci pour ton soutien et ta bienveillance durant ces 3 années. Merci d'être à mes côtés.

**A Cédric**, le Sancho ! Merci pour ta gentillesse. Merci pour tous ces mois passés ensemble à Cassiopée et au CAP 48 et merci pour tous ces bons moments passés à l'extérieur.

**A Patrice**, merci pour ta simplicité. Merci d'être une personne aussi gentille et dénuée d'intérêt. Merci d'être quelqu'un de fiable. Merci pour tous tes conseils professionnels et personnels et pour tous les bons moments passés à tes côtés.

**A Hélène**, mille merci pour tout. Merci pour d'être un vrai rayon de soleil. Merci d'être aussi franche, aussi honnête et aussi bienveillante. Merci pour tous nos apéros, merci de me donner des conseils de Maman. Merci pour ta générosité et merci pour ton authenticité.

**A Kelly**, ma bichette. Merci pour cette belle rencontre. Merci d'être une personne aussi vraie et aussi entière. Merci de me faire autant rire « Oh con, oh pauvre ». Et merci d'être une personne avec qui l'on peut parler de tout.

**A tous les co internes, séniors et équipes infirmières que j'ai rencontrés durant mon internat,**

**A Jules**, notre comique. Merci pour toutes tes imitations, merci de nous faire toujours autant rire, merci d'être si brillant sans jamais te prendre au sérieux. Merci pour ta présence ce soir.

**A Caro**, merci pour ce super stage passé ensemble. Clairement je n'aurai pas pu rêver mieux comme co interne. Merci d'être aussi franche. Merci de me ressembler sur certains points et de démontrer que l'on peut être honnête sans être une méchante personne. Bien au contraire tu es quelqu'un de profondément gentil. Merci d'être là ce soir.

**A Natacha et Hugo**, merci pour tous ces moments passés ensemble au Centre Expert. Merci d'avoir mis de la joie et de la bonne humeur dans mon stage. Merci pour votre gentillesse et bienveillance.

**A Julie, Eloïse et Dina**, merci pour tous ces moments passés au CAP 48. Merci pour ces fous rires, ces confidences et merci à l'équipe de choc que l'on a été.

**A Clémentine**, merci de m'avoir aidée pour ces stats et avec le sourire en plus. Et merci pour ta patience.

**A Madame le Docteur Magali Pontier**, merci pour tout ce que tu m'as appris. Tu as été ma première chef et clairement un modèle. Merci pour tout ce que tu m'as transmis. Merci d'avoir fait en sorte que je devienne un bon médecin (ou du moins j'essaie). Merci pour ton amitié et tes conseils. Et évidemment merci pour toutes ces pauses cigarettes. Beaucoup de bonheur à vous 4.

**A Madame le Docteur Justine Mauvais**, bien plus qu'une chef, une amie. Merci pour tout. Merci pour ce que tu m'as appris, merci pour la confiance que tu m'as accordée. Merci de toujours m'avoir appris à me dépasser. Merci pour ton amitié, et beaucoup de bonheur à vous 4.

**A Madame le Docteur Marie Degrandi**, merci pour tout. Je ne sais même pas par où commencer. Merci évidemment pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, merci pour ta bienveillance. Merci d'être aussi pédagogue, aussi patiente, aussi tolérante, aussi brillante. Merci d'être aussi modeste. Merci pour ta générosité. Merci pour ton sens de l'amitié qui m'est précieux. J'espère juste t'avoir marquée autant que tu m'as marquée.

**A Madame le Docteur Léa Leclerc**, merci pour ta présence ce soir. Merci pour ce que tu m'as appris. Merci d'avoir été une sénior aussi à l'écoute. Merci pour nos séances potins, merci pour nos fous rires. Merci d'avoir fait en sorte que l'on ne perde pas le lien. Le fait que tu fasses le déplacement ce soir me touche énormément. Je te souhaite beaucoup de réussite et d'amour, tu le mérites.

**A Madame le Docteur Madeleine Rebattu**, merci pour ta gentillesse. Même si je n'ai pas eu la chance de travailler directement avec toi merci d'être une chef aussi douce et bienveillante. Merci pour ta présence ce soir.

**A Madame le Docteur Barbara Lellouche**, merci de m'avoir adoptée quand j'étais en premier semestre. Merci de me prendre sous ton aile. Merci de m'écouter. Merci pour ces apéros et ces bons moments. Merci d'être présente ce soir.

**A Monsieur le Docteur Jean-Marc Henry**, merci pour votre bienveillance et votre disponibilité. Apprendre avec vous était à la fois une chance et un plaisir.

**A Madame le Docteur Justine Vanoli**, merci, tout simplement. Merci pour ce que tu m'as appris, tant en termes de connaissances que sur moi-même. Merci de m'avoir aidé à grandir et évoluer dans ce stage. Merci pour ton amitié.

**A Madame le Docteur Eugénie Ballester**, merci pour ces 6 mois passés à tes côtés. Merci pour ce que tu m'as enseignée, merci pour ta bienveillance. Merci pour toute l'attention portée. Merci pour ce lien que l'on a créé.

**A Madame le Docteur Sonia Ho**, merci pour la qualité de ton enseignement. Même si je n'ai pas pu travailler avec toi, merci pour ces gardes à tes côtés. Merci pour ta pédagogie, ta bonne humeur. Merci pour tes encouragements. Merci pour nos apéros et pour tes conseils professionnels et privés.

**A Madame le Docteur Catherine Faget, A Monsieur le Docteur Félix Scioratto**, merci pour les connaissances que vous m'avez transmises. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

**A Madame le Docteur Isabelle Acquaviva et à l'équipe de Castelluccio**, merci pour votre disponibilité et votre gentillesse. Merci de me faire l'honneur de m'accueillir dans votre service pour mon prochain stage.

**A l'équipe de Cassiopée**, ma première équipe, merci de m'avoir soutenue. J'ai eu la chance de pouvoir me reposer sur vous pendant le COVID et votre aide m'a été précieuse.

**A l'équipe de VEGA**, dont la gentillesse et la bienveillance est sans pareil. Je prends toujours autant de plaisir à vous retrouver.

**A Naïma**, merci d'être une binôme aussi géniale. C'est tellement rassurant de travailler avec toi et tellement agréable. Merci pour tout.

**A l'équipe du CAP 48**, qui m'a montré que l'on peut travailler dans les pires conditions mais tant que l'on est ensemble tout va bien. Merci d'être une équipe aussi soudée, dynamique efficace et merci d'être des personnes aussi incroyables.

**A l'équipe de pédopsychiatrie du Pr Poinso**, merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pédopsychiatrie.

**A l'équipe du Centre Expert Bipolaire**, merci pour votre générosité, votre joie de vivre. Merci pour toutes ces longues pauses dans le couloir, merci pour ces fous rires. Merci d'avoir supporté que chaque jour j'oublie mes clefs pendant 6 mois

Une spéciale dédicace à **Isabelle** qui m'a accompagnée tout au long de ce travail de thèse. Merci pour tout ce que tu as fait, le résultat ne serait pas le même sans toi.

**A l'équipe du service DASSA**, quelle équipe. Merci pour votre efficacité, votre gentillesse. Merci d'être à la fois aussi professionnels et aussi attachants.

**A Chantal**, le pilier de Solaris. Toujours souriante, tu es celle qui rassemble et qui unit, celle qui est attentive à nos besoins. Merci.

<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES ANNEXES .....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des abreviations .....</b>	<b>5</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>II. TROUBLE BIPOLAIRE ET OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE .....</b>	<b>9</b>
<b>II.1. RAPPEL SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>II.1.1. DÉFINITION ET HISTOIRE DU TROUBLE BIPOLAIRE .....</b>	<b>9</b>
<b>II.1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE .....</b>	<b>12</b>
<b>II.1.3. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES .....</b>	<b>13</b>
<b>II.1.4. COMORBIDITÉS .....</b>	<b>13</b>
<b>II.1.5. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC .....</b>	<b>14</b>
<b>II.1.6. PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE.....</b>	<b>15</b>
<b>II.2. L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE .....</b>	<b>18</b>
<b>II.2.1. DÉFINITION ET HISTOIRE DE L'OBSERVANCE .....</b>	<b>18</b>
<b>II.2.2. COMPLIANCE, ADHÉSION ET ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>II.2.3. LES FACTEURS POUVANT CONTRIBUER À LA NON-OBSERVANCE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE ..</b>	<b>21</b>
II.2.3.1. Les facteurs sociodémographiques.....	22
II.2.3.2. Les facteurs cliniques.....	22
II.2.3.3. Les facteurs liés aux traitements .....	23
II.2.3.4. Les facteurs liés aux croyances et représentations du trouble.....	23
<b>III. TROUBLE BIPOLAIRE ET PÉRINATALITÉ .....</b>	<b>25</b>
<b>III.1. LA PÉRIODE PÉRINATALE .....</b>	<b>25</b>
Évolution des théories psychopathologiques de la période périnatale.....	25
<b>III.2. TROUBLE BIPOLAIRE ET PÉRINATALITÉ .....</b>	<b>26</b>
<b>III.2.1. FERTILITÉ.....</b>	<b>26</b>
<b>III.2.2. RISQUE ACCRU DE DÉCOMPENSATION PSYCHIATRIQUE .....</b>	<b>28</b>
III.2.2.1. Risque de décompensation psychiatrique pendant la grossesse.....	28
III.2.2.1.1. Trouble dépressif caractérisé, la dépression anténatale.....	28
III.2.2.1.2. Décompensation sur un versant maniaque.....	30
III.2.2.2. Risque de récurrence dans le post-partum.....	30
III.2.2.2.1. Le post-partum blues ou baby blues .....	31
III.2.2.2.2. Dépression du post-partum ou dépression post-natale (DPN) .....	32
III.2.2.2.3. La psychose puerpérale.....	34
<b>III.2.3. FACTEURS DE RISQUE DE DECOMPENSATION .....</b>	<b>36</b>
<b>III.2.4. SUICIDE DANS LA PÉRIODE PÉRINATALE .....</b>	<b>38</b>
<b>III.2.5. COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES ET NÉONATALES.....</b>	<b>39</b>
<b>III.2.6. CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT ULTÉRIEUR DE L'ENFANT .....</b>	<b>41</b>
III.2.6.1. Le risque d'attachement insécure ou désorganisé .....	41
III.2.6.2. Risque de trouble du développement psychomoteur et de trouble du neurodéveloppement.....	42
III.2.6.3. Le risque de survenu de trouble psychiatrique ultérieur.....	42
<b>III.2.7. ALLAITEMENT MATERNEL ET TROUBLE BIPOLAIRE.....</b>	<b>43</b>

<b>IV. THYMORÉGULATEURS ET PÉRINATALITÉ .....</b>	<b>44</b>
<b>IV.1. THYMORÉGULATEURS DURANT LA PÉRIODE PÉRINATALE .....</b>	<b>44</b>
A propos des sels de lithium .....	42
A propos des anticonvulsivants.....	45
A propos des antipsychotiques .....	47
<b>IV.2. STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE.....</b>	<b>48</b>
IV.2.1. EN PRÉCONCEPTIONNEL.....	48
IV.2.2. AU COURS DE LA PÉRIODE PÉRINATALE.....	49
IV.2.3. AU COURS DE LA GROSSESSE .....	50
IV.2.4. AU COURS DU POST-PARTUM ET DE L'ALLAITEMENT .....	52
<b>V. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE SUR L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DES FEMMES ENCEINTES DANS LES MALADIES CHRONIQUES .....</b>	<b>53</b>
<b>VI. ÉTUDE CLINIQUE .....</b>	<b>62</b>
<b>VI.1. OBJECTIFS.....</b>	<b>62</b>
<b>VI.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>63</b>
VI.2.1. CONCEPT DE L'ÉTUDE.....	63
VI.2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE.....	63
VI.2.3. VARIABLES ÉTUDIÉES .....	65
VI.2.4. ANALYSES STATISTIQUES .....	67
<b>VI.3. RÉSULTATS .....</b>	<b>69</b>
VI.3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION .....	69
VI.3.2. ANALYSE DE L'HYPOTHÈSE PRINCIPALE .....	71
VI.3.3. ANALYSE DES OBJECTIFS SECONDAIRES.....	72
<b>VI.4. DISCUSSION .....</b>	<b>74</b>
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>78</b>
<b>VIII. ANNEXES.....</b>	<b>79</b>
<b>IX. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>87</b>

## TABLES DES FIGURES

---

<b>Figure 1 :</b> Spectre des troubles bipolaires, d'après le « Forum des bipotes ». ....	9
<b>Figure 2 :</b> Facteurs influençant les comportements d'observance identifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé d'après le rapport sur l'observance dans les traitements à long terme par l'OMS en 2003.....	21
<b>Figure 3 :</b> Taux d'occurrence d'épisodes affectifs majeurs durant la grossesse et le post-partum d'après Viguera et al (2011).....	30
<b>Figure 4.</b> Flow chart .....	70
<b>Table 1.</b> Caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon d'étude .....	70
<b>Figure 5.</b> Analyse de l'hypothèse principale : Moyenne du score MARS total dans les groupes témoins, projets de grossesse et post-partum. ....	71
<b>Figure 6.</b> Analyse des sous scores de la MARS Tolérance, Attitudes et Comportements dans le groupe témoin, projet de grossesse et post-partum .....	72
<b>Figure 7.</b> Analyse des sous scores MARS intentionnelle et non intentionnelle dans les groupes témoin, projet de grossesse et post-partum .....	73

## TABLES DES ANNEXES

---

<b>Annexe 1 :</b>	<b>Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode maniaque.....</b>	<b>79</b>
<b>Annexe 2 :</b>	<b>Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode hypomaniaque .....</b>	<b>80</b>
<b>Annexe 3 :</b>	<b>Critères diagnostiques DSM-5 d'un épisode dépressif caractérisé.....</b>	<b>81</b>
<b>Annexe 4 :</b>	<b>Boîte à outils sur le trouble bipolaire et périnatalité (Belzeaux et al, 2019).....</b>	<b>82</b>
<b>Annexe 5 :</b>	<b>Arbre décisionnel prise en charge d'un trouble bipolaire et période périnatale (Belzeaux et al, 2019) .....</b>	<b>83</b>
<b>Annexe 6 :</b>	<b>Echelle Medication Adherence Rating Scale (MARS).....</b>	<b>84</b>
<b>Annexe 7 :</b>	<b>Echelle Belief Medicine Questionnaire.....</b>	<b>85</b>
<b>Annexe 8 :</b>	<b>Echelle Hospital Anxiety and Depression Scale .....</b>	<b>86</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AFPBN :	Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APA :	Association Américaine de Psychiatrie
BAP :	Association Anglaise de Psychiatrie
BMQ :	Beliefs about Medicines Questionnaire
CANMAT :	Réseau Canadien pour les Traitements de l’Humeur et de l’Anxiété
CINP :	Collège International de Neuro-Psychopharmacologie
CIM-10 :	Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement 10 <sup>ème</sup> version
COM :	Comportements
CRAT :	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DAI :	Drug Attitude Inventory
DPN :	Dépression Postnatale
DPP :	Dépression du Post-Partum
DSM-3 :	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 3 <sup>ème</sup> version
DSM-5 :	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5 <sup>ème</sup> version
ECT :	Electroconvulsivothérapie
EPDS :	Echelle de Dépression Postnatale d’Edinburgh
FFT :	Family focus therapies
HADS :	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS :	Haute Autorité de Santé
MARS :	Medication Adherence Report Scale
MAQ :	Medication Adherence Questionnaire
MMAS :	Morisky Medication Adherence
MPR :	Medication Possession Ratio
NBRE :	Nombre
NICE :	Institut National pour la santé et l’Excellence des Soins
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PG :	Projet de Grossesse
PP :	Post-partum
RANZCP :	Collège Royal Australien et Néozélandais des psychiatres

RsBip :	Représentations du trouble Bipolaire chez les patients
TB I :	Trouble Bipolaire de type I
TB II :	Trouble Bipolaire de type II
TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TIPARS :	Thérapies interpersonnelles d'aménagements des rythmes sociaux
TOT :	Total
TTT :	Traitements
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WFSBP :	Fédération Mondiale des Sociétés de Psychiatrie Biologique

# I. INTRODUCTION

---

L'observance thérapeutique constitue un des enjeux majeurs de la prise en charge de nombreuses pathologies. C'est notamment le cas pour les troubles psychiatriques sévères.

Parfois difficile à promouvoir chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, qu'en est-il dans un sous-groupe de patientes particulièrement à risque, à savoir au cours de la période périnatale ?

Les troubles bipolaires font partie de ce que l'on appelle les troubles de l'humeur. Ils se caractérisent par une succession d'épisodes dépressifs, alternant avec des épisodes maniaques ou hypomaniaques, qui correspondent à une exaltation pathologique de l'humeur, le tout étant entrecoupé d'intervalles de rémission que l'on appelle l'euthymie.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), en 2014, la prévalence du trouble bipolaire en population générale se situe entre 1 et 2.5% en France. Il s'agit donc d'une pathologie fréquente.

La prise en charge du trouble bipolaire allie un traitement non médicamenteux, comprenant un suivi psychothérapeutique, des séances de psychoéducation, associé(s) à un traitement médicamenteux, avec au cœur de cette prise en charge l'importance de l'observance thérapeutique des patients.

La trouble bipolaire apparaissant au début de l'âge adulte, il s'agit d'une période où le désir d'enfant peut se manifester. Or, l'accès à la parentalité chez des patientes souffrant d'un trouble bipolaire est un parcours semé d'embûches.

En effet, de nombreuses études ont démontré que le taux de fécondité des patientes souffrant d'un trouble bipolaire était diminué par rapport à la population générale.

Au cours d'une grossesse, ainsi qu'en péri-conceptionnel (projet de grossesse dans l'année) et dans le post-partum, (dans les 12 mois suivant l'accouchement), chez une patiente souffrant d'un trouble bipolaire, les enjeux sont multiples.

Ainsi, il faut préserver la santé de la mère, et celle de son futur bébé, en prenant en compte la gestion du trouble bipolaire, le risque de décompensation pendant cette période, ainsi que le risque tératogène chez le nouveau-né, sans oublier de préserver le lien mère enfant.

La gestion des thymorégulateurs pendant cette période soulève des questions de la part des médecins. Qu'en est-il de la part de la future mère ?

Dans ce travail, nous chercherons à démontrer si la période périnatale, comprenant le fait d'avoir un projet de grossesse dans l'année, la grossesse et le post-partum datant de moins d'un an, est-elle à risque d'engendrer un défaut d'observance thérapeutique chez les patientes bipolaires.

Pour tenter d'apporter une réponse à cette problématique, nous avons organisé notre réflexion sur plusieurs temps.

Tout d'abord, nous effectuerons des rappels sur le trouble bipolaire, en insistant sur les enjeux liés à l'observance, puis nous nous intéresserons à la période périnatale et aux risques qu'elle comporte, particulièrement chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire.

Nous nous attarderons ensuite sur la prise en charge des femmes souffrant d'un trouble bipolaire au cours de la période périnatale.

Par la suite, nous aborderons la question de l'observance thérapeutique au cours de cette période de manière générale dans d'autres maladies chroniques et non pas spécifiquement dans le trouble bipolaire.

Puis, nous présenterons les résultats de l'étude que nous avons réalisée au sein du CHU Sainte Marguerite de Marseille, qui vise à comparer l'observance thérapeutique chez des patientes souffrant d'un trouble bipolaire jeunes en âge de procréer, et chez des patientes souffrant d'un trouble bipolaire au cours de la période périnatale.

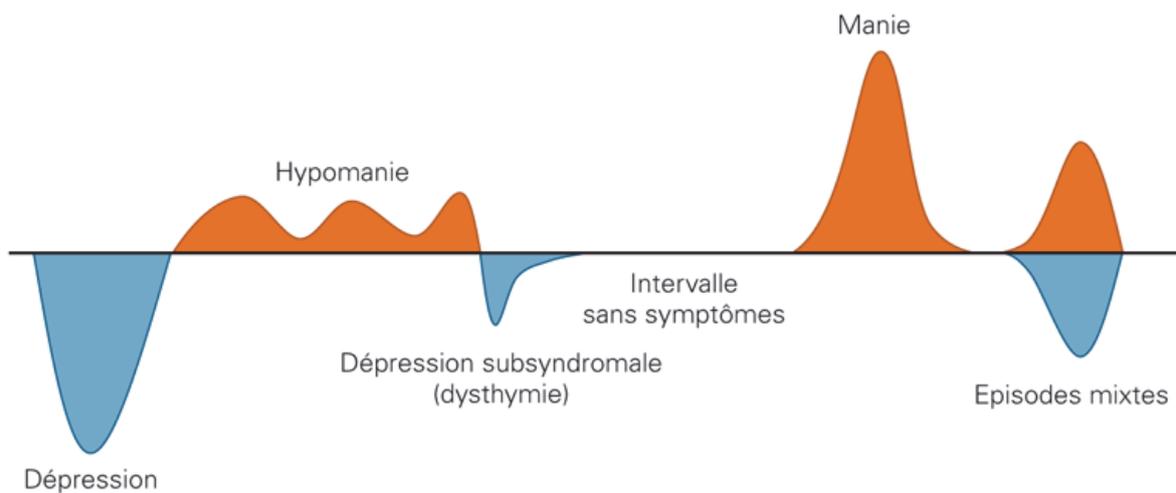
Pour finir, nous chercherons à nous interroger sur les causes probables de ce défaut d'observance au sein de cette population, afin de proposer des stratégies de prises en charge adaptées.

## II. TROUBLE BIPOLAIRE ET OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

### II.1. RAPPEL SUR LE TROUBLE BIPOLAIRE

#### II.1.1. DÉFINITION ET HISTOIRE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Le trouble bipolaire, se caractérise par l'existence de périodes symptomatiques, correspondant à des épisodes dépressifs majeurs et des phases d'exaltation de l'humeur, appelées manie ou hypomanie, le tout alternant avec des intervalles de rémission plus ou moins longs appelés euthymie (1). Les données de la littérature précisent que les périodes inter-critiques sont souvent associées à des symptômes résiduels.



**Figure 1** : Spectre des troubles bipolaires, d'après le « Forum des bipotes ».

Les premières descriptions de la mélancolie (bile noire) et de la manie (rage, folie, furie), sont apparues dès l'Antiquité. C'est le médecin Arétée de Cappadoce (I<sup>er</sup> ou II<sup>ème</sup> siècle après J.C.) qui aurait été le premier à observer le lien entre ces deux affections : « *S'il arrive quelques fois que cette tristesse [des mélancoliques] cesse ou se dissipe, la plupart de ceux chez lesquels ce changement arrive deviennent maniaques* » (2).

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, deux psychiatres Français, Jules Baillarger et Jean-Pierre Faret émettent l'idée que la mélancolie et la manie pouvaient être liées à une seule maladie. En 1854, Jules Baillarger décrit la Folie à double forme désignant « une sorte de folie dans laquelle les crises sont marquées par deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation » (3).

Simultanément, Jean-Pierre Falret nomme «folie circulaire», une entité caractérisée par une alternance entre manie et mélancolie suivie d'un intervalle libre (4).

Contrairement à la « folie circulaire » de Falret, la « folie à double forme » ne comporte pas d'intervalle libre après chaque attaque mais seulement des intermittences entre les deux périodes. La notion d'entracte de Baillarger ne signifie pas une récupération complète entre les épisodes et peut être plus proche du concept moderne de rémission partielle (5).

Puis, Emil Kraepelin en 1899, reconnaît une prédisposition constitutionnelle et héréditaire de la maladie, qu'il appellera alors les « Maladies Maniaco-Dépressives » (6).

Il faudra attendre les travaux de Jules Angst (Zurich, Suisse), et de Carlo Perris, en 1966, qui ont distingué de manière indépendante mais simultanée les troubles unipolaires et les troubles bipolaires (7). Cette distinction sera par la suite reprise en 1980 par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3<sup>ème</sup> version (DSM III), puis par la Classification Internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement 10<sup>ème</sup> version (CIM 10) en 1981.

Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>ème</sup> version (DSM V) décrit quatre types de troubles bipolaires :

- Le trouble bipolaire de type I défini par la survenue d'au moins un épisode maniaque, associé ou non à des épisodes dépressifs caractérisés.
- Les troubles bipolaires de type II qui se caractérisent par la survenue d'au moins un épisode dépressif majeur et au moins un épisode hypomaniaque.
- Les troubles cyclothymiques qui se définissent par la présence d'épisode hypomaniaques ou d'épisodes dépressifs, sub-syndromiques, c'est à dire ne remplissant pas les critères d'un épisode hypomaniaque ou dépressif caractérisé selon le DSM V, pendant au moins deux ans.
- Les troubles bipolaires non spécifiés, au cours desquels des symptômes dépressifs ou d'hypomanie sont présents, mais ne remplissant pas les critères diagnostiques de l'épisode dépressif caractérisé du DSM V, en termes de nombre de critères ou de caractéristiques temporelles, à chaque épisode.

La présentation clinique retrouvée au cours de chaque épisode thymique est présentée en Annexe 1, 2 et 3.

- L'épisode maniaque est défini par une augmentation pathologique de l'humeur et de l'énergie, persistante dans le temps, dont l'installation peut être brutale ou progressive.
- L'épisode hypomaniaque, correspond également à une augmentation pathologique de l'humeur, mais avec des symptômes moins nombreux, moins intenses et entraînant un retentissement fonctionnel moins important que ceux de l'épisode maniaque, mais surtout avec une durée inférieure (4 jours pour l'épisode hypomaniaque et 7 jours pour l'épisode maniaque).
- L'épisode dépressif caractérisé, qui correspond à une tristesse de l'humeur et/ou une diminution marquée de l'énergie, des activités et/ou de l'intérêt pour l'environnement, pendant une durée minimale de deux semaines. L'épisode dépressif bipolaire peut se distinguer des dépressions unipolaires par des caractéristiques qui lui sont propres telles que l'âge de début précoce, le risque suicidaire plus élevé, les symptômes psychotiques, l'hyperphagie, l'hypersomnie, le ralentissement psychomoteur plus intense, l'émoussement des affects, mais aussi, le risque de virage maniaque sous antidépresseur, l'abus de substance, l'histoire familiale, la saisonnalité, les troubles en post-partum, la labilité de l'humeur, plus fréquents dans les dépressions bipolaires qu'unipolaires.

Chaque épisode thymique peut s'accompagner de différentes caractéristiques :

- Psychotiques, on retrouve des idées délirantes, le plus souvent systématisées, et congruentes à l'humeur. Les mécanismes sont le plus souvent intuitifs, imaginatifs ou hallucinatoires et moins fréquemment interprétatifs, avec des thématiques mégalomaniaques, mystiques, érotomaniaques, ou de persécution, avec ou sans hallucinations intra psychiques associées. L'adhésion au délire est variable.
- Mixtes, ce qui correspond à l'association de symptômes maniaques et dépressifs. L'épisode maniaque est parfois complexe à définir, correspondant le plus souvent à une labilité de l'humeur. Il représente 20 % des troubles bipolaires de type I. L'enjeu repose sur le risque suicidaire qui est élevé.
- Anxieuses, une symptomatologie anxieuse peut également être présente au cours d'un épisode thymique. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés, sont une impatience, une irritabilité inhabituelle, des difficultés de concentration, la peur que

quelque chose de terrible ne survienne, ainsi qu'une sensation de perte de contrôle. Le risque suicidaire est élevé, ainsi que le risque d'échec thérapeutique et la durée de l'épisode thymique est en générale plus longue.

- Avec début en péri partum, l'épisode commence au cours de la grossesse et dure jusqu'à 4 semaines après l'accouchement.
- Avec caractéristiques catatoniques, comprenant la catalepsie (flexibilité cireuse des membres), le négativisme, les stéréotypies, les impulsions, l'écholalie et l'échopraxie.

### **II.1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE**

Le trouble bipolaire concerne environ 1 à 5 % de la population mondiale, soit 3 millions de personnes en Europe (8). En France la HAS estime en 2014 la prévalence du trouble bipolaire entre 1 et 2.5 %.

Malgré d'importantes variations selon les différentes études épidémiologiques (9), les taux de prévalence les plus communément admis sont les suivants :

- Pour le trouble bipolaire de type I, le taux de prévalence se situe aux alentours de 0.6 %.
- Pour le trouble bipolaire de type II, il est estimé aux alentours de 0.4 %.
- Pour le trouble bipolaire non spécifié, il est d'environ 1.4 % (10).

Le trouble bipolaire touche aussi bien les hommes que les femmes, avec une légère prédominance féminine pour le trouble bipolaire de type II (11). L'âge de début se situe entre 15 et 25 ans, même s'il existe des formes à début plus précoce ou plus tardif (10).

Le trouble bipolaire est une maladie chronique, fréquente, invalidante, entraînant d'importantes répercussions fonctionnelles, telles qu'une diminution de la qualité de vie (rapport HAS 2014).

A ce jour le retard diagnostique est d'environ 10 ans, avec 40% des patients qui seraient initialement diagnostiqués à tort comme souffrant d'un trouble dépressif récurrent. Cette errance diagnostique pose un véritable problème de santé publique, en raison de la morbi-mortalité et du coût associés à ce retard de prise en charge.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le trouble bipolaire fait partie des dix maladies les plus invalidantes et les plus coûteuses sur le plan mondial.

### **II.1.3. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES**

Parmi les facteurs étiologiques retrouvés dans la littérature, il existe des facteurs d'ordre :

- Génétiques : D'après les données disponibles dans la littérature, l'héritabilité des troubles bipolaires se situerait entre 58 et 85 % (12) (13). Un individu ayant un jumeau homozygote avec un diagnostic de trouble bipolaire aurait entre 40 et 60 % de risque de lui-même présenter un diagnostic de trouble bipolaire. Ce risque serait en revanche réduit, aux alentours de 9% chez des jumeaux dizygotes (14).
- Environnementaux : Parmi les facteurs environnementaux identifiés dans la littérature, on retrouve l'association à un syndrome du côlon irritable, les difficultés vécues dans l'enfance, l'asthme, l'obésité ainsi qu'avec un niveau de preuve moins important, l'exposition à des lésions cérébrales et l'infection à *Toxoplasma Gondii* en période périnatale. La survenue de complications obstétricales au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement, ne constituerait en revanche pas un facteur de risque (15).
- Épigénétiques renvoyant à des modifications de l'expression d'un gène durant le développement, sans modification de la séquence nucléotidique (16). Plus concrètement, cela signifie, qu'il peut y avoir chez des jumeaux monozygotes des variabilités phénotypiques pour une même maladie psychiatrique qui ne sont pas totalement explicables ni par des facteurs génétiques, ni par des facteurs environnementaux (17).

### **II.1.4. COMORBIDITÉS**

Dans le trouble bipolaire, de nombreuses comorbidités sont souvent associées. Il s'agit à la fois de comorbidités psychiatriques mais aussi somatiques.

En effet, longtemps sous estimées, les comorbidités somatiques sont pourtant à l'origine d'un grand nombre de décès prématurés, chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire (18).

Parmi les pathologies somatiques les plus fréquemment impliquées dans le risque de surmortalité, on retrouve, tout d'abord, les troubles métaboliques, suivis des anomalies cardiovasculaires, thyroïdiennes et neurologiques.

Les comorbidités psychiatriques sont également fréquentes. En effet, 20% des patients souffrant d'un trouble bipolaire auraient une comorbidité psychiatrique associée (19) et 70.1 % des patients ayant un diagnostic de trouble bipolaire présenteraient 3 comorbidités psychiatriques (10).

En termes de prévalence, les comorbidités psychiatriques les plus souvent rencontrées sont :

- Les troubles liés à l'abus de substance, avec le tabac et l'alcool en tête de liste (20).
- Les troubles anxieux (21).
- Les troubles de la personnalité (22).
- Les troubles des conduites alimentaires (23).
- Les troubles obsessionnels compulsifs (24).
- Les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (10).

Le suicide doit faire l'objet d'une surveillance attentive. En effet, les patients présentant un trouble bipolaire ont un taux de suicide entre 15 et 30 fois supérieur à celui de la population générale, un tiers, voir la moitié des patients souffrant d'un trouble bipolaire feront une tentative de suicide dans leur vie et cette dernière aboutira dans 6 à 15 % des cas (25).

#### **II.1.5. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC**

L'évolution naturelle du trouble bipolaire est marquée par des périodes de rémission, entrecoupées de rechutes, qui sont d'autant plus fréquentes et intenses si l'observance thérapeutique est de mauvaise qualité.

D'après une étude portant sur l'évolution du trouble bipolaire, ayant suivi de manière prospective des individus pendant 15 ans, les patients auraient présenté un état d'euthymie pendant plus de la moitié de l'étude (26). Ces derniers présenteraient, d'après d'autres études, un épisode thymique pendant 20 % de la durée totale de leur vie et présenteraient des symptômes pendant 47 % du temps (27).

De plus, malgré une cognition normale avant le diagnostic de trouble bipolaire, des déficits neuro cognitifs sont fréquemment retrouvés chez les patients, y compris lors des périodes de rémissions, ce qui rejoint l'idée de la neuro progression (28) ; (29).

Cette dégradation cognitive progressive pourrait en partie expliquer les difficultés psychosociales retrouvées chez les patients bipolaires.

En effet, il existe des conséquences négatives sur l'insertion professionnelle, avec un taux de chômage et un absentéisme plus importants que dans la population générale (30).

Les conséquences familiales sont également importantes avec un risque de célibat et de divorce plus élevé qu'en population générale.

Les antécédents judiciaires des patients sont également plus fréquents, avec notamment certains passages à l'acte, délits ou achats inconsidérés qui peuvent être en lien avec un épisode thymique (10) (28).

La santé physique est également impactée, avec une diminution de l'espérance de vie estimée de huit à dix ans inférieure à celle de la population générale, malgré un traitement bien conduit.

#### **II.1.6. PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE**

D'après les recommandations internationales (31), le traitement médicamenteux doit faire partie du traitement de première ligne des troubles bipolaires, et ce pendant une durée minimale de deux ans (HAS 2017).

Dans certains cas, le traitement peut également être maintenu plus longtemps, notamment en cas d'antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire, d'antécédent personnel de tentative de suicide, d'un âge de début précoce, d'un faible intervalle entre deux épisodes, de la présence de symptômes résiduels lors des rémissions ou en cas de caractéristiques psychotiques au cours du premier épisode.

La HAS préconise la prescription de Lithium (Théralite®) en première intention, puis les anticonvulsivants comme le Valproate de sodium (Dépakote®, à l'exception des femmes en âge de procréer), la Lamotrigine (Lamictal®) ou la Carbamazépine (Tégréto®), à la fois dans la cure d'un épisode thymique en cours mais également afin de prévenir les rechutes (Guide Affection Longue Durée, HAS, 2016).

Le Lithium demeure le gold-standard dans la prise en charge du trouble bipolaire. Toutes les lignes directrices de pratique clinique publiées par les principaux organismes internationaux recommandent le Lithium comme traitement du trouble bipolaire et ce en première intention. D'après une revue des recommandations de pratiques cliniques (32), il reste, la première

option pour la prévention des rechutes, et pour la prévention du risque suicidaire. Il est fortement recommandé pour la prise en charge des épisodes maniaques, et modérément recommandé pour traiter les phases dépressives.

Les antipsychotiques de seconde génération tels que la Quétiapine (Xéroquel®), l'Olanzapine (Zyprexa®), la Risperidone (Risperdal®) ou l'Aripiprazole (Abilify®), peuvent être ajoutés ou peuvent remplacer le traitement par Lithium en fonction du meilleur index thérapeutique.

Parmi l'arsenal thérapeutique, le choix du traitement administré devra être examiné de manière individuelle et en fonction notamment, du type d'épisode actuel, de l'histoire de la maladie et de la polarité prédominante, des comorbidités associées, de l'historique des traitements déjà administrés et de la qualité de l'observance.

De plus, une monothérapie sera toujours privilégiée en phase aiguë, en cas de premier épisode, permettant de limiter les effets secondaires et de favoriser ainsi l'observance thérapeutique. Cette stratégie devra être renouvelée autant que possible au long cours.

La posologie choisie devra être suffisante pour que le traitement soit à dose thérapeutique et ait une efficacité curative sur l'épisode, préventive des rechutes au long cours, tout en limitant autant que possible les effets indésirables.

En cas de trouble résistant et en dernière intention (à l'exception de la mélancolie délirante ou en cas de pronostic vital engagé), l'ElectroConvulsoThérapie (ECT) pourra être utilisée.

Les antidépresseurs peuvent être ajoutés de manière prudente en cas de couverture thymorégulatrice mais restent toutefois formellement contre-indiqués en cas d'antécédent de virage maniaque sous antidépresseur, d'épisode mixte ou de cycles rapides (33).

En complément de la prise en charge médicamenteuse, il est également recommandé aux patients souffrant d'un trouble bipolaire d'effectuer une psychothérapie. En France 18 à 70 % des patients bénéficieraient d'un suivi psychothérapeutique (34) ; (35).

Dans le trouble bipolaire, les trois techniques de psychothérapies les plus fréquemment utilisées sont les thérapies interpersonnelles d'aménagements des rythmes sociaux (TIPARS), les thérapies cognitives et comportementales (TCC) et les thérapies centrées sur la famille (family focus therapies, FFT) (31).

Les TIPARS se basent principalement sur la théorie des rythmes sociaux (36).

En effet, selon cette théorie, la survenue de certains évènements, qu'ils soient positifs comme un mariage, une naissance ou négatifs tels qu'un licenciement par exemple, entraînent des déstabilisations des rythmes sociaux et biologiques, à l'origine de rechutes thymiques.

D'un point de vue pratique, les TIPARS, dont le bénéfice a été rapporté sur l'amélioration des symptômes anxiodépressifs, maniaques et sur le fonctionnement (37), basent leur approche sur l'intégration de techniques relatives à la psychoéducation, sur l'aménagement des rythmes sociaux et des dysfonctionnements des relations interpersonnelles (38).

Les TCC quant à elles, dont le but est d'améliorer la symptomatologie dépressive, maniaque, le fonctionnement social, et de diminuer le taux de rechutes (39), reposent sur la théorie de l'apprentissage et sur le rôle de l'émotion dans le traitement de l'information. Parmi les différents programmes utilisés dans le trouble bipolaire, plusieurs étapes communes se succèdent. La première étape repose sur des principes de psychoéducation du trouble bipolaire. La deuxième étape quant à elle, fait intervenir des outils spécifiques aux TCC de restructuration cognitive et la troisième étape est l'étape dite de consolidation (40).

Pour finir, les FFT, qui procurent un bénéfice sur la réduction des symptômes et des récurrences (41), s'intéressent au rôle joué par les relations familiales et les émotions exprimées par les proches (à type de surinvestissement, ou au contraire d'hostilité et de remarques négatives) dans l'ajustement des patients bipolaires. La première partie renvoie à nouveau à des techniques de psychoéducation centrées sur le trouble bipolaire. Les deux autres étapes quant à elles, ont pour but de former les patients à la résolution de problèmes en utilisant des outils de communication.

Cependant, malgré les recommandations quant à l'utilisation de ces techniques dans le trouble bipolaire, les TCC concerneraient seulement 8% des patients, les thérapies familiales seraient utilisées dans 4 % des cas, et les groupes de support pour les familles ne représenteraient quant à eux que 3% des cas. Dans 70 % des cas, les patients bénéficient en réalité de thérapies de soutien, ce qui témoigne de l'écart entre les recommandations formulées par les experts et l'offre de soins (35).

Pour finir, la psychoéducation quant à elle, est une intervention psychosociale qui dispense à des patients bipolaires et/ou à leurs proches des séances structurées. Au cours de ces séances, des informations leur sont délivrées afin de mieux appréhender et connaître leur trouble, leur traitement, leur permettant de participer aux soins.

Le but de la psychoéducation est d'améliorer le pronostic de la maladie et de diminuer le nombre de rechutes en favorisant notamment la qualité de l'observance thérapeutique (42). Malgré son efficacité et son faible coût financier, cette technique reste peu répandue en France. En effet les patients bipolaires bénéficiant d'un programme de psychoéducation ne représenteraient que 25.7% à 44% des patients bipolaires, ce qui témoigne encore du décalage entre ce qui est préconisé et ce qui est réalisé en pratique courante (35).

## **II.2. L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE**

### **II.2.1. DÉFINITION ET HISTOIRE DE L'OBSERVANCE**

Au cours de l'histoire, plusieurs définitions de l'observance thérapeutique ont été élaborées. En 1979, l'épidémiologiste Haynes a défini l'observance thérapeutique comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en termes de santé ». Ainsi, l'observance correspond à un ensemble de comportements, comprenant d'un côté le fait de se conformer scrupuleusement aux prescriptions thérapeutiques et de l'autre, l'absence totale de collaboration. Ce continuum peut être ponctué d'une multitude de comportements intermédiaires tels que les négligences ponctuelles ou les ruptures de traitements.

La définition du Larousse renvoie quant à elle à la « façon dont un patient suit, ou ne suit pas, les prescriptions médicales et coopère à son traitement. L'inobservance des traitements prescrits peut être la cause de leur inefficacité ou d'une rechute de la pathologie ».

L'observance médicamenteuse doit être distinguée de l'adhésion thérapeutique, qui correspond aux différentes attitudes telles que les inquiétudes, la nécessité, les représentations et croyances des patients, qui vont influencer le degré d'acceptabilité de la prise en charge, en prenant en compte différents facteurs psychosociaux, environnementaux et motivationnels.

De ce fait, l'observance renvoie au comportement, c'est à dire à ce qui est mesurable, alors que l'adhésion correspond plutôt aux attitudes du patients.

En 2003, l'OMS a défini l'observance comme les concepts d'observance et d'adhésion qui semblent en réalité regroupées sous le même terme anglais « adherence ». Elle se définit comme « la mesure dans laquelle le comportement d'une personne (prendre des médicaments, suivre un régime et/ou effectuer des changements de mode de vie) correspond aux recommandations convenues d'un professionnel de santé ».

Ainsi l'observance est considérée comme un mécanisme en progression constante, prenant en compte les attitudes des patients en s'éloignant de la dimension dichotomique où le patient serait considéré comme un « bon » ou un « mauvais » patient, selon le comportement qu'il aurait adopté (43).

De surcroit, dans la littérature, différentes étapes du processus d'observance ont été identifiées. En effet, la première étape « d'initiation » correspond à la non-observance médicamenteuse dès l'instauration du traitement. Les patients peuvent ensuite réaliser de manière temporaire des ruptures thérapeutiques, de manière intentionnelle ou non, correspondant à l'étape « d'implémentation », c'est-à-dire oublier de se rendre à la pharmacie et ne plus avoir de médicaments, ou arrêter son traitement de son propre chef, au cours de la phase de « persistance », correspondant à la « discontinuation » (44).

Ainsi, l'observance apparait comme un processus dynamique évoluant au cours du temps. L'observance thérapeutique est un véritable enjeu de santé publique. En effet, elle va conditionner d'une part l'évolution de la maladie, en prenant en compte la morbi-mortalité, ainsi que l'efficacité réelle du traitement.

D'après le rapport effectué par l'Académie Nationale de Pharmacie sur l'observance médicamenteuse en France en 2015, il persiste d'importantes difficultés à étudier l'observance des patients au cours des maladies chroniques, rendant son incidence toujours peu connue.

L'OMS a néanmoins estimé en 2003 le taux moyen de l'observance à 50% dans les pays développés (rapport OMS 2003). Ce qui signifie qu'un patient sur deux souffrant d'une maladie chronique présenterait des comportements de non-observance.

Au vu de son importance clef en termes de pronostic, de nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs pouvant participer à ces comportements de non-observance. Ainsi, les

chercheurs ont défini, en se plaçant du point de vue du patient, deux concepts de non observance, la non observance intentionnelle et la non observance non intentionnelle (45) ; (46). La non-observance intentionnelle renvoie à un mécanisme conscient et actif au cours duquel le patient oublie volontairement de prendre son traitement, soit en ne se rendant pas à la pharmacie, soit en le diminuant ou l'arrêtant sans en informer son médecin.

La non-observance non intentionnelle est un processus non conscient ou involontaire, qui renvoie à la capacité du patient à suivre les recommandations médicales et pratiques, et entraîne l'absence de prise de traitement.

En parallèle, l'OMS a identifié plusieurs types de facteurs pouvant influencer les comportements d'observance : des facteurs socioéconomiques, des facteurs dépendants du système de soins, y compris des facteurs relationnels tels que la qualité de l'alliance thérapeutique, des facteurs propres au patient, à sa pathologie et au traitement.

### **II.2.2. COMPLIANCE, ADHÉSION ET ALLIANCE THÉRAPEUTIQUE**

La compliance correspond au comportement d'un patient qui prend en considération les recommandations médicales et qui respecte les prescriptions thérapeutiques, ce qui renvoie à la participation active du patient, acteur de sa prise en charge, favorisant son autonomie.

L'adhésion thérapeutique fait référence au degré d'acceptation par le patient de sa prise en charge et de son traitement. Le malade prend part activement à la stratégie thérapeutique qui lui est proposée et ajustée individuellement en prenant en compte les différents facteurs psychosociaux, environnementaux et motivationnels.

L'adhésion thérapeutique englobe donc trois concepts tels que l'adhésion primaire, l'observance et la persistance.

L'adhésion primaire correspond au moment où le traitement vient d'être initié chez un patient nouvellement diagnostiqué. La persistance se définit quant à elle comme la durée de prise d'un traitement, durée entre l'initiation et l'arrêt de ce traitement.

L'alliance thérapeutique, renvoie au principe d'égalité dans la relation médecin malade. Le patient et le médecin, et non plus uniquement le médecin, font partie prenante de la prise en charge, l'un comme l'autre faisant des concessions. Le but est de définir une stratégie thérapeutique en prenant en compte d'une part les objectifs thérapeutiques réalisables et d'autre part l'individualité du patient en tenant compte de son quotidien.

Même si la relation médecin malade tient donc un rôle capital dans la prise en charge du patient, notamment grâce à la qualité de l'information transmise par le médecin, et grâce à la compréhension du patient envers son traitement, la dimension affective qui renvoie à la satisfaction du patient dans la relation, ne doit pas être négligée.

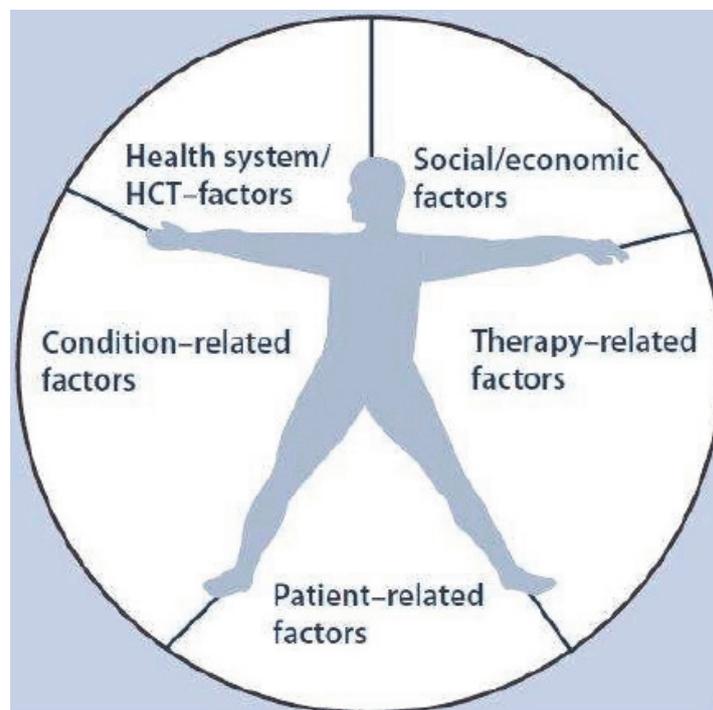
### **II.2.3. LES FACTEURS POUVANT CONTRIBUER À LA NON-OBSERVANCE DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE**

Dans la littérature de nombreux facteurs pouvant contribuer à une observance thérapeutique de mauvaise qualité dans le trouble bipolaire ont été identifiés.

Ils peuvent être classés de différentes façons, notamment en distinguant les facteurs modifiables des facteurs non modifiables, les facteurs agissant sur l'observance intentionnelle ou non intentionnelle, ou les freins à l'observance qu'ils soient d'origine internes ou externes (c'est à dire totalement imputable au patient lui-même ou à son environnement) (47) ; (48).

Pour finir, en 2003, l'OMS a distingué les facteurs liés aux traitements, de ceux liés aux services de soins et professionnels de santé, aux patients et aux relations sociales.

Sur la figure ci-dessous sont représentés les principaux facteurs liés à l'observance totale ou partielle dans le trouble bipolaire, en tenant compte des différentes classifications.



**Figure 2** : facteurs influençant les comportements d'observance identifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé d'après le rapport sur l'observance dans les traitements à long terme par l'OMS en 2003.

Les facteurs liés à la non-observance peuvent ainsi être résumés en 4 catégories distinctes, ceux liés aux traitements, ceux liés aux croyances, mais aussi les facteurs sociodémographiques et cliniques.

### ***II.2.3.1. Les facteurs sociodémographiques***

D'après les données disponibles dans la littérature, il a été démontré que les patients les moins observants étaient le plus souvent de sexe masculin (49), appartenant à une minorité ethnique (50) ; (51) ; (52), célibataires ou non mariés (52) ; (49) et appartenant à une tranche d'âge extrême, c'est à dire les enfants et adolescents (53) ; (52) ; (54), ou les plus de 70 ans (50).

Le statut socio professionnel doit également être pris en compte, avec d'une part les faibles ressources financières pour certain patients qui pourraient ainsi rencontrer des difficultés à se procurer des traitements coûteux, et d'autre part les contraintes liées aux horaires professionnelles pouvant favoriser les oublis et négligences.

### ***II.2.3.2. Les facteurs cliniques***

Différents facteurs cliniques peuvent être associés à un risque de faible observance, comme le fait de souffrir d'une psychopathologie sévère (49) ; (53) ; (55), d'une atteinte des fonctions cognitives (56), d'avoir des comorbidités, de consommer de la drogue, de l'alcool ou du tabac (53) ; (52) ; (54), mais aussi de posséder une faible motivation et une conscience précaire de son trouble (49) ; (57) ; (58).

Il est également primordial de tenir compte des caractéristiques propres de la maladie. En effet, d'une part la durée semble jouer un rôle essentiel, car il semble évident que plus une pathologie dure dans le temps plus le risque d'être peu observant augmente.

La nature de la maladie a également une importance clef. C'est notamment le cas pour l'épisode dépressif caractérisé, ou les symptômes dépressifs résiduels. En effet, les cognitions négatives engendrées, comme notamment le sentiment d'échec ressenti par les patients face à un traitement, sont susceptibles d'influencer négativement l'observance thérapeutique (50) ; (59).

### ***II.2.3.3. Les facteurs liés aux traitements***

Les différentes contraintes liées à la prise de traitement sont également à prendre en compte. Les difficultés à inclure la prise d'un traitement dans son quotidien, la prise de plusieurs traitements, ainsi que leurs voies d'administration (risque d'observance thérapeutique de moins bonne qualité avec la forme per os), leurs galéniques, peuvent constituer des freins à l'obtention d'une observance thérapeutique de qualité. À cela s'ajoutent, la durée de prise du traitement, ainsi que la présence d'éventuels effets indésirables (60). Le manque d'information transmise sur les effets secondaires au cours d'une consultation joue également un rôle non négligeable. Enfin, les facteurs propres aux systèmes de soins peuvent également constituer une piste.

En effet, en raison du manque d'effectif de praticiens hospitaliers, les délais de consultation sont de plus en plus longs. Les consultations en libéral ont parfois un coût élevé, limitant l'offre de soins aux plus démunis.

### ***II.2.3.4. Les facteurs liés aux croyances et représentations du trouble***

Historiquement, les premières pistes de recherche reposaient sur le fait que le manque d'attention portée aux comportements de santé puisse être en lien avec le manque d'information. Cette hypothèse a finalement été infirmée, puisqu'il a désormais été démontré que même lorsqu'une information était fournie, il y avait peu de bénéfice retrouvé dans le comportement du patient.

Pendant longtemps, les interventions de santé ont véhiculé des messages de « peur » dans le but d'augmenter la motivation des patients, or même si ces derniers ont pu avoir des effets sur le court terme, les modifications du comportement sur le long terme laissent à désirer.

Afin de mieux pouvoir agir sur le comportement des patients, différentes études ont cherché à comprendre leurs attitudes et croyances. Ainsi, différents concepts ont été mis en perspective.

En 1994 Bandura a mis en évidence la dimension de « l'efficacité du soi », c'est-à-dire la croyance du patient en sa capacité à mettre en place le comportement adéquat. S'ajoute à cela la place que l'individu accorde à sa santé. En effet, plus la santé tiendra une place importante dans la vie du patient, plus ce dernier aura tendance à adopter les comportements appropriés.

La représentation mentale que les patients construisent de leur maladie joue également un rôle prépondérant. La première étape du processus constitue à identifier, se représenter la maladie et y donner un sens, voir dans certains cas la considérer comme une menace, avant de pouvoir mettre en place des stratégies d'ajustement, tout en prenant en compte la dimension émotionnelle et affective.

Différentes dimensions sont évoquées en termes de représentation de la maladie. Il existe d'une part l'identité, c'est-à-dire la nature des symptômes, les causes ou les croyances personnelles en termes de facteurs étiologiques, la temporalité, ou la durée prévisible de la maladie d'après le patient, mais aussi, le pronostic et les conséquences, le traitement et le contrôle de la pathologie.

Cette conception de la maladie renvoie au modèle de régulation de la personne de Leventhal, Meyer et Nerenz, mis au point en 1992, selon lequel, à partir des informations qui leur sont transmises les patients se construisent une représentation de leur maladie selon une dimension cognitive et émotionnelle. Cela ayant pour but de lui donner un sens et de pouvoir y faire face.

Sur la base de ce modèle, Horn et Al., ont développé le « Beliefs About Medicines Questionnaire » ou BMQ, dans le but de mieux comprendre l'adhésion des patients envers leur traitement. D'après ce modèle, les croyances des patients et leurs représentations de la maladie influencent leur adhésion au traitement. Il s'agit d'une échelle qui mesure d'une part les croyances générales envers la médecine et les traitements, et d'autre part la nécessité perçue vis-à-vis de la prise de traitement et les préoccupations engendrées.

De nombreuses recherches se focalisant sur la dimension cognitive que le patient a de sa maladie et la façon dont elle peut influencer ses réponses vis-à-vis de cette dernière, ont utilisé ce modèle.

La dimension émotionnelle a néanmoins été plus négligée. Son rôle est cependant à prendre en considération. En effet, plus les patients sont inquiets, plus ils sont à risque d'avoir peur des effets indésirables liés aux traitements (61).

# III. TROUBLE BIPOLAIRE ET PÉRINATALITÉ

---

## III.1. LA PÉRIODE PÉRINATALE

La période périnatale s'étend du début de la grossesse à la fin de la première année suivant l'accouchement. Elle comprend la période anténatale qui se définit comme la période avant l'accouchement et le post-partum, c'est-à-dire la période faisant suite à l'accouchement (62). Il s'agit d'une période de vulnérabilité, pour les femmes, de manière générale, qui est d'autant plus accrue chez les femmes ayant des antécédents psychiatriques.

### *Évolution des théories psychopathologiques de la période périnatale*

La période périnatale est une période marquée par des bouleversements d'ordre hormonaux, anatomiques et psychiques, décrits dès l'Antiquité. Cependant, il faudra attendre le XIX<sup>-ème</sup> siècle pour que la psychiatrie périnatale fasse l'objet de publications scientifiques en France. Ainsi, la particularité de la « folie puerpérale » a été résumée pour la première fois par Louis-Victor Marcé, élève d'Esquirol, en 1858, dans son *Traité de la folie des femmes enceintes*. Dans cet ouvrage, ce dernier se donne pour but, après avoir étudié le cas de 79 femmes ayant accouché et leurs nourrices, de décrire les modifications que les divers troubles mentaux subissent pendant la période périnatale, l'impact de celles-ci quant aux risques de survenue de troubles psychiatriques chez la mère et les éventuelles conséquences sur le développement de l'enfant.

Cet écrit restera pendant longtemps le seul portant sur la psychiatrie périnatale en France.

En 1961, un psychiatre et psychanalyste Français, Paul-Claude Racamier a défini le concept de «maternalité» (63) comme « l'ensemble des processus psychologiques qui se développent et s'intègrent chez la femme à l'occasion de la maternité ». Il insiste ici sur les bouleversements psychologiques qui se produisent chez la femme pendant la période périnatale et la souffrance psychologique qui peut en résulter. Il décrit l'accès à la maternité comme une alternance d'étapes successives comprenant la grossesse, l'accouchement et la période du post partum, où se développe le lien mère enfant, avec le vécu inhérent à chacune de ces étapes.

En 1956, le pédopsychiatre et psychanalyste Donald Winnicott décrit « la préoccupation maternelle primaire » comme une « maladie naturelle ». Il s'agit de l'état de la mère pendant la grossesse et quelques semaines après la naissance. La femme ne se souviendra pas de cet

état. « C'est l'équivalent d'un état de repli, de dissociation, de fugue vis à vis de la réalité et qui peut ressembler à un épisode schizoïde. C'est une sorte d'hyper-sensibilité quasi pathologique ». Selon lui, la préoccupation maternelle primaire fournit les conditions nécessaires au bon développement de l'enfant.

Quant à la psychiatre et psychanalyste Française Monique Bydlowski, elle illustre en 1991, le concept de « transparence psychique » comme l'état relationnel particulier qui caractérise la femme enceinte. Elle définit un lien entre la grossesse et un surinvestissement personnel du passé, laissant place aux manifestations inconscientes. Ainsi, la gestation réactive chez la femme enceinte des préoccupations et des thématiques aut centrées concernant l'enfant qu'elle a été, et qui ne lui sont pas accessibles au cours d'une autre période de sa vie. Ces représentations vont également alimenter les rêveries autour de l'enfant à naître (64).

## **III.2. TROUBLE BIPOLAIRE ET PÉRINATALITÉ**

Comme nous l'avons vu précédemment, le trouble bipolaire apparaît le plus souvent au début de l'âge adulte. Il s'agit donc d'une période où le désir d'enfant peut se manifester. Or, la période périnatale apparaît alors comme une période de vulnérabilité, notamment en raison des bouleversements hormonaux liés à la grossesse. Nous verrons dans cette partie, à quel point cette vulnérabilité peut être accrue chez des patientes souffrant de trouble bipolaire, et nous insisterons sur le risque de complications qui en découle.

### **III.2.1. FERTILITÉ**

La période périnatale est un parcours semé d'embûches chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire, et ce dès le désir de concevoir.

En effet, le taux de fécondité des patientes bipolaires est moins important que celui de la population générale. Les patientes bipolaires ont un taux de fécondité d'environ 0.85 (IC 95% (0.84-0.87) ;  $p < 0.005$ ) alors que celui de la population générale est défini à 1 comme référence. Ce résultat est d'autant plus marqué chez les hommes, avec un taux de fécondité de 0.75 (IC 95% (0.73-0.77) ;  $p < 0.005$ ) (65). Le taux de fécondité des patientes souffrant d'un trouble bipolaire de type I est inférieur à celui des patientes souffrant d'un trouble bipolaire de type II, lui-même voisin de celui des patientes souffrant d'un trouble dépressif (66).

Enfin, si l'on compare le taux de fécondité des patients bipolaires (hommes et femmes confondus) à celui retrouvé dans d'autres pathologies psychiatriques, on retrouve qu'il est diminué par rapport à celui des patients souffrant de trouble dépressif caractérisé (hommes et femmes confondus), légèrement supérieur à celui des patientes souffrant d'anorexie mentale et supérieur à celui des usagers de substances (65).

En effet, même si le désir d'enfant est présent, différents facteurs peuvent influencer le projet de grossesse. Tout d'abord, les stigmatisations, avec quatre principales formes qui sont :

- les stigmatisations anticipées, les projets de grossesse chez les femmes présentant un trouble de l'humeur pouvant surprendre.
- les stigmatisations sociétales renforcées par les médias et l'image des maladies mentales qu'elles véhiculent, mettant souvent en lumière des situations de maltraitance et d'infanticide.
- les stigmatisations de la part des professionnels de santé, les patientes pouvant rapporter des attitudes discriminantes de la part du corps médical.
- les stigmatisations vis-à-vis de l'allaitement, où les femmes rapportent un sentiment de culpabilité à l'idée que leur traitement puisse se propager dans le lait de leur bébé, sentiment de culpabilité qu'elles disent éprouver également vis-à-vis du personnel de la maternité.

Ensuite, on retrouve les peurs :

- la peur de rechuter.
- la peur du risque tératogène des traitements sur leur enfant.
- la question de la génétique et la peur de transmettre la maladie.
- la peur de détériorer leur relation de couple.
- enfin la peur d'être une mauvaise mère (67).

## **III.2.2. RISQUE ACCRU DE DÉCOMPENSATION PSYCHIATRIQUE**

### **III.2.2.1. Risque de décompensation psychiatrique pendant la grossesse**

Le risque de récurrence, chez les patientes bipolaires est de 23% pendant la grossesse, avec un risque de récurrence de 50 % dans le trouble bipolaire de type I et de 40 % dans le trouble bipolaire de type II (68) ; (69).

Les décompensations thymiques lorsqu'elles surviennent pendant la grossesse prennent plus souvent la forme d'un épisode dépressif ou mixte et surviennent en règle générale lors du premier trimestre de grossesse (68) ; (69).

D'après *Viguera et al.*, la survenue d'un épisode maniaque pour le trouble bipolaire de type I est de 2.32%, ce qui correspond à 0.46 % des 2252 patientes observées, et la prévalence d'un épisode hypomaniaque est respectivement de 2.70% pour le trouble bipolaire de type I et de 2.79% pour le trouble bipolaire de type II, soit 1.07 % des grossesses. Les phases dépressives sont quant à elles plus fréquentes, avec une prévalence de 8.88 % pour le trouble bipolaire de type I, 10.36% pour le trouble bipolaire de type II, soit 5.44% de l'ensemble des femmes observées. (68)

De plus, le risque de survenue d'un épisode affectif majeur pendant la période périnatale est de 66%, mais ce risque diminue pour atteindre 25 % en cas de traitement prophylactique administré pendant la grossesse (70).

Cliniquement, il existe deux grandes formes de décompensation thymique au cours de la grossesse.

#### **III.2.2.1.1. Trouble dépressif caractérisé, la dépression anténatale**

La dépression anténatale concerne 10 à 15% des femmes et a tendance à être sous diagnostiquée (71). En effet, elle n'a pas de caractéristique sémiologique propre et ses critères diagnostiques recouvrent les critères diagnostiques habituels de l'épisode dépressif caractérisé. La symptomatologie au premier plan est dépressive et anxieuse.

L'EPDS est la seule échelle d'auto questionnaire validée pendant la grossesse, même si elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic.(72)

Les symptômes, souvent corrélés au caractère physiologique de la grossesse, peuvent entraîner un retard diagnostique, et ce particulièrement au cours du premier et du troisième

trimestre. En effet, au cours de la grossesse, l'anxiété, la fatigue, les troubles du sommeil et l'irritabilité, sont la plupart du temps considérés comme normaux et résultant de changements somatiques et hormonaux.

Le dépistage de la dépression anténatale est donc plus aisé au second trimestre, période considérée comme une « phase de lune de miel » pour les femmes enceintes.

Parmi les facteurs de risque pouvant participer à la survenue d'une dépression anténatale, on retrouve :

- des facteurs de risques liés à la grossesse, tels qu'une grossesse non désirée ou planifiée, un jeune âge au moment de la grossesse.
- des facteurs d'ordre psychiatriques comme l'existence d'un antécédent de trouble de l'humeur personnel ou familial, y compris le trouble dysphorique prémenstruel, l'abus de substances pendant la grossesse.
- des facteurs socioéconomiques tels qu'un faible niveau de revenu, des antécédents de maltraitance dans l'enfance, un environnement conjugal ou familial peu étayant, voire violent (73).

Étant susceptible de provoquer des conséquences sévères pour la femme, l'enfant et le deuxième parent, la dépression anténatale est identifiée comme l'une des principales complications de la grossesse.

En effet, les travaux réalisés démontrent ses conséquences néfastes, notamment sur la qualité de vie, la santé mentale des mères, mais aussi sur le lien mère enfant et le développement ultérieur de ce dernier dans les domaines affectifs, cognitifs et comportementaux (74).

Les troubles de l'interaction mère enfant peuvent se manifester de deux manières différentes. Certaines mères sont totalement passives, ne cherchant pas à créer un lien ni à interagir avec leur bébé, d'autres au contraire peuvent se montrer intrusives et hostiles (15).

Le risque de complications obstétricales et néonatales est également majoré avec des taux de prévalence plus élevés de pré-éclampsie, de prématurité, de petit poids de naissance et d'admission en néonatalogie (76) et leur risque de survenue est corrélé à la sévérité de la dépression anténatale (75).

### III.2.2.1.2. Décompensation sur un versant maniaque

Au cours des épisodes maniaques, les patientes peuvent présenter des conduites sexuelles à risque, les exposant à plus de risque de grossesses non désirées et non planifiées, par rapport à la population générale (37,7% versus 9,6%), entraînant ainsi un risque accru d'interruptions volontaires de grossesse (77) (78).

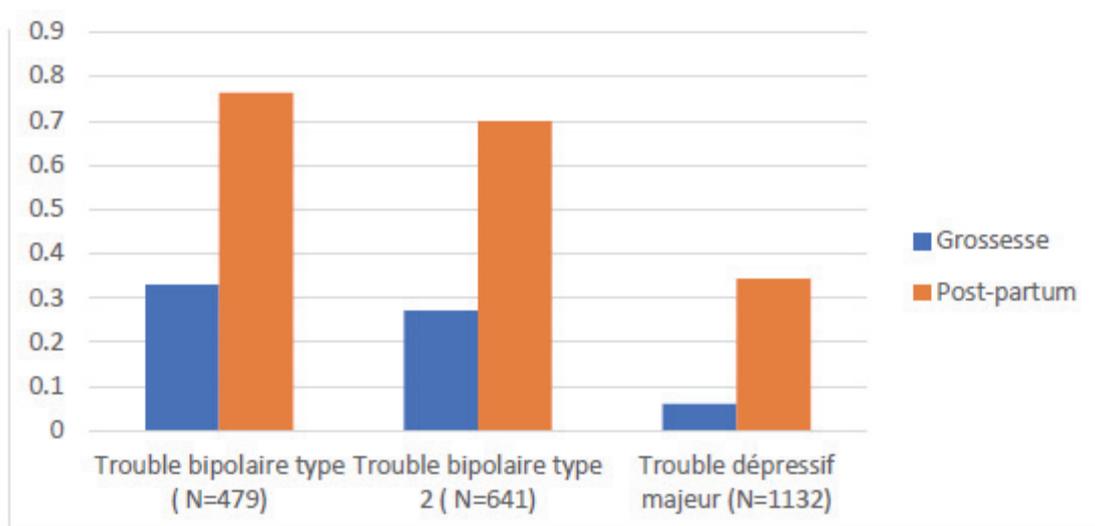
Le risque d'infections sexuellement transmissibles peut également être majoré, entraînant ainsi un risque de transmission chez le nourrisson.

A cela s'ajoutent les comorbidités addictives et anxieuses, bien connues dans le trouble bipolaire qui restent tout aussi fréquentes pendant la grossesse (79).

### III.2.2.2. Risque de récurrence dans le post-partum

Le post-partum constitue une période de grande vulnérabilité pour les femmes souffrant d'un trouble bipolaire. Parmi les patientes bipolaires, le risque de décompensation thymique après l'accouchement est 3.5 fois plus élevé que pendant la grossesse (68). En effet, 52 % des patientes présentent des symptômes thymiques dans le post-partum (80).

On ne retrouve pas de différence significative entre le trouble bipolaire de type I et le trouble bipolaire de type II, avec un taux de récurrence dans le post-partum, tout épisode thymique confondu de 37,99% pour les trouble bipolaire de type I et de 34,49% pour les troubles bipolaires de type II. (68).



**Figure 3** : taux d'occurrence d'épisodes affectifs majeurs durant la grossesse et le post-partum d'après Viguera et al (2011).

Les épisodes dépressifs caractérisés dans la période post-natale sont plus fréquents que la manie (hypomanie) ou la psychose du post-partum, avec 2/3 d'épisodes dépressifs majeurs contre 1/3 d'épisodes maniaques ou hypomaniaques (68).

Les rechutes thymiques se produisent le plus souvent dans le mois qui suit l'accouchement, avec un pic entre J10 et J19 du post-partum, la manie et la psychose débutant plus tôt que la dépression.

La sévérité des épisodes dans le post-partum est majeure.

La durée des épisodes est plus importante, la pharmaco-résistance est également plus élevée, ainsi que les comorbidités addictives et les conduites suicidaires (81).

Parmi les exemples illustrant la gravité de la situation, d'après Munk-Olsen et al, chez les femmes présentant un trouble bipolaire, 25 % d'entre elles seraient hospitalisées au cours de l'année suivant leur accouchement (80).

Ainsi, la récurrence d'un épisode de l'humeur peut avoir des conséquences néfastes sur le développement fœtal et/ou de l'enfant, ainsi que sur l'attachement et sur la capacité de la mère à s'occuper de son enfant.

A ce titre, le risque d'accouchement en urgence par césarienne est 50% plus élevé chez les femmes bipolaires par rapport à la population générale.

Certains auteurs pensent que c'est le tabagisme actif pendant la grossesse chez ces patientes qui serait en cause et qui entraînerait un taux d'accouchement prématuré plus élevé que celui de la population générale (10.68% vs 6.12%) (82).

Comme nous venons de le voir, la période du post-partum apparaît comme une période de vulnérabilité psychique avec un risque élevé de rechutes thymiques.

Cliniquement, cela peut se manifester par une symptomatologie typique comme celles décrites précédemment, mais aussi par une symptomatologie atypique mais spécifique de la grossesse : la psychose du post-partum.

#### III.2.2.2.1. Le post-partum blues ou baby blues

Le post-partum blues touche entre 30 et 80 % des accouchées. Il apparaît le plus souvent entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du post-partum. Il s'agit d'une conséquence de la chute d'œstrogène et de progestérone au cours de l'accouchement, de l'augmentation de la prolactine et du cortisol, et de la disparition des hormones foeto-placentaires (83). Cliniquement, la

symptomatologie se distingue par une exaltation de l'humeur, une labilité émotionnelle et une irritabilité marquée, ainsi que des pleurs fréquents. La plupart du temps, sa durée n'excède pas quelques jours. Cependant, en cas d'environnement social défaillant, il peut être à l'origine de troubles anxieux et dépressifs.

La principale distinction permettant de le différencier de la dépression post-natale est sa résolution rapide et spontanée, sans nécessité d'intervention d'un professionnel de santé.

Si les symptômes venaient à persister dans le temps voire à s'aggraver, une dépression post-natale devrait alors être évoquée. En effet, le « baby blues » constitue un facteur de risque d'évolution vers une dépression du post-partum (84).

#### III.2.2.2. Dépression du post-partum ou dépression post-natale (DPN)

La prévalence de la dépression du post-partum est estimée à 12.8 % en population générale (85). Elle apparaît le plus souvent dans les premiers mois qui suivent la naissance, avec un pic de survenue entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois qui suivent l'accouchement, même s'il arrive fréquemment qu'elle débute dans le post-partum immédiat, voire même au cours de la grossesse (86).

Comme dans la dépression anténatale, la symptomatologie est principalement anxieuse et dépressive incluant une asthénie, labilité émotionnelle avec des crises de larmes fréquentes, une irritabilité, des modifications de l'appétit entraînant des variations pondérales.

Dans les cas les plus extrêmes, on retrouve un apragmatisme marqué, un sentiment d'incapacité concernant le bébé, pouvant conduire à un sentiment de culpabilité associé à l'incapacité de s'en occuper et une anxiété majeure engendrant des préoccupations obsessionnelles centrées sur la santé de l'enfant, voire pouvant aller jusqu'à la phobie d'impulsion.

La symptomatologie diffère également selon le moment de survenue. En effet, les DPN précoces, survenant dans le premier mois du post-partum ressemblent à un épisode dépressif caractérisé. Les DPN tardives, quant à elles, se caractérisent par une sémiologie plus atypique comprenant une labilité émotionnelle une dysphorie modérée, une asthénie sans ralentissement psychomoteur, une irritabilité marquée, notamment vis-à-vis du conjoint, ainsi qu'une auto-dévalorisation à propos de ses capacités à remplir son rôle de mère et une absence de plaisir à s'occuper de son enfant.

La DPN, est également fréquemment dépistée par l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), un auto-questionnaire validé par le Collège Américain des Obstétriciens et des Gynécologues et par l'Académie Américaine de Pédiatrie dont la note seuil est fixée à 12/30. Mais comme dans la dépression anténatale, elle ne peut pas d'affirmer le diagnostic. Les symptômes sont de nouveau banalisés. De plus, les femmes souffrent souvent d'un sentiment de culpabilité vis-à-vis des symptômes éprouvés tels que la difficulté à s'occuper de leur enfant, voire l'absence de joie qui est au contraire souvent exacerbée par l'entourage. De ce fait, elles hésitent souvent à parler de leur mal être et à consulter. Ainsi, les dépressions du post-partum ne sont pas diagnostiquées dans 50 % des cas (87).

Il est important de préciser que toute femme peut développer une dépression du post-partum.

Cependant, il existe certains facteurs de risques qui sont susceptibles de favoriser l'émergence de ce trouble, tels que :

- Des facteurs d'ordre psychiatriques :
  - o un antécédent de dépression anténatale ou de manifestations anxieuses. En effet, 65.5% des femmes prises en charge pour une dépression du post-partum auraient présenté des symptômes dépressifs pendant la grossesse (72).
  - o un antécédent d'épisode dépressif caractérisé à n'importe quel moment de la vie (25 à 40 %).
  - o l'existence d'un trouble dysphorique prémenstruel.
- Des facteurs liés à la grossesse, tels qu'une grossesse non planifiée, un accouchement difficile.
- Des facteurs socio-environnementaux comme l'existence d'un faible soutien social, des événements de vie stressant, des difficultés concernant la garde du bébé (88).

Parmi les complications les plus fréquemment retrouvées dans la littérature, il a été démontré que les mères souffrant de DPN seraient plus à risque de négligence, entravant donc le lien mère enfant mais aussi parfois la sécurité de ce dernier, le risque ultime étant l'infanticide (89).

Le suicide est également plus fréquent que pendant la période anténatale, il a d'ailleurs été démontré dans la littérature que parmi les femmes souffrant de DPN, 20% présenteraient des idées suicidaires (90). Il a également été démontré que les femmes souffrant de DPN interrompaient plus rapidement l'allaitement. De plus, il existe également un retentissement

sur le nouveau-né, avec un risque majoré de coliques, de pleurs, de troubles du sommeil et d'avoir un tempérament difficile, tout cela participant à la pérennisation de la DPN. A cela s'ajoutent des conséquences sur le développement précoce cognitif et émotionnel du nourrisson (89).

La DPN apparaît donc comme une pathologie fréquente, qui se manifeste chez des patientes souffrant d'épisodes dépressifs caractérisés et de troubles bipolaires. De plus, le risque de développer un trouble bipolaire après une DPN est deux fois plus élevé qu'après un épisode dépressif survenu en dehors de la période périnatale (91).

#### III.2.2.2.3. La psychose puerpérale

La psychose puerpérale est une maladie psychiatrique grave, mais rare. Elle touche une à deux femmes pour 1000 naissances (92). Avant 2016, cette entité n'existait pas dans la nosologie ; depuis, elle est reconnue dans la classification internationale comme une maladie distincte dans la catégorie des maladies rares « Orphanet » (92) ; ((93). Cependant, elle n'est pas référencée dans les classifications actuelles, telles que le DSM V ou la CIM 10.

Elle se définit par l'apparition brutale de symptômes psychiatriques et souvent neurologiques, dans les 6 premières semaines qui suivent l'accouchement avec un pic dans les deux premières semaines.

Il s'agit d'un tableau polymorphe, souvent décrit comme atypique, qui débute par un épisode maniaque, mixte ou dépressif accompagné de symptômes psychotiques tels que des idées délirantes dans 70% des cas, mais aussi des hallucinations acoustico-verbales et de véritables phénomènes dissociatifs. On peut retrouver également une irritabilité, une labilité émotionnelle, une dysphorie, une anxiété majeure et un syndrome confuso-onirique.

Malgré la diversité des symptômes retrouvés, on distingue trois tableaux cliniques principaux :

- Épisode maniaque ou mixte associé ou non à des caractéristiques psychotiques.
- Épisode dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques.
- Épisode délirant sans symptôme thymique associé.

Dans la littérature, plusieurs auteurs se sont intéressés à décrire différents profils de psychose puerpérale en fonction de caractéristiques phénotypiques.

En 2017, au cours d'une étude, 130 femmes souffrant de psychose puerpérale ont été observées, dans le but de détailler de manière plus spécifique les différents profils (93).

Le 1<sup>er</sup> profil touche 44 des 130 femmes soit 34%. Cliniquement, il se caractérise par une symptomatologie maniaque prédominante, comprenant une agitation psychomotrice, une exaltation de l'humeur, une irritabilité, des idées de grandeur, une logorrhée, une réduction du temps de sommeil, une augmentation de la libido et des troubles du comportement à type d'hétéro-agressivité dans 0.6% des cas. A l'inverse, seules 0.16 % de ces 44 femmes présentent des symptômes dépressifs et 0.38 % d'entre elles présentent une symptomatologie anxieuse.

Le 2<sup>ème</sup> profil touche 54 femmes soit 41% et se caractérise par la présence de symptômes dépressifs dans 0.66% des cas, tels qu'une tristesse de l'humeur, une culpabilité, des troubles du sommeil à type d'insomnie, une diminution de la libido, et dans les cas les plus graves la présence d'idées suicidaires. 0.8% d'entre elles connaissent des symptômes anxieux à type d'anxiété, d'inquiétudes, de peur et d'attaques de panique. En revanche, seulement 0.34% présentent une agitation psychomotrice et 23% présentent des symptômes maniaques.

Le 3<sup>ème</sup> profil touche 32 de ces 130 femmes soit 25%. Il s'agit du profil atypique. Dans 0.6% des cas, les patientes présentent des troubles de la conscience et une désorientation temporo-spatiale. Ces symptômes ne sont présents que dans ce profil. La prévalence de l'anxiété est élevée avec 0.69%. Les symptômes maniaques et dépressifs ne représentent quant à eux que 0.47 % des cas.

Les caractéristiques socio-démographiques ainsi que les taux de rémission sont comparables dans les trois profils.

Pour autant, on relève quelques différences entre les femmes du deuxième profil et les autres, notamment en termes de prise en charge et de pronostic. En effet, les femmes avec un profil dépressif sont plus souvent hospitalisées en soins libres, reçoivent la plupart du temps un traitement plus tardivement que les femmes des deux autres profils.

Le risque d'automutilation et de suicide est également plus élevé avec un risque suicidaire présent dans l'ensemble des trois profils chez 19% des femmes et un risque total de pensées infanticides estimé à 8%.

Parmi les 130 femmes observées au cours de cette étude, 30 d'entre elles avaient un diagnostic de trouble bipolaire confirmé avant leur première grossesse. 54 % d'entre elles appartiennent au premier profil, 33% au deuxième profil et seulement 13% au troisième profil.

Il existe un lien manifeste entre le trouble bipolaire et la psychose puerpérale. En effet, les femmes ayant un diagnostic de trouble bipolaire sont plus à risque de développer une psychose puerpérale que celles souffrant d'autres pathologies psychiatriques (25-50%) (94). De plus, il n'est pas rare que la psychose puerpérale marque l'entrée dans un trouble bipolaire (95).

Cependant il est primordial de garder à l'esprit qu'il existe une différence fondamentale entre le trouble bipolaire et la psychose puerpérale, car les épisodes du post-partum peuvent dans certain cas rester des épisodes isolés.

Il est également important de préciser qu'au cours de la méta-analyse de Weesloo (70), il a été démontré que les patientes souffrant d'un trouble bipolaire ont un risque significativement moins élevé de présenter des épisodes du post-partum sévères, que celles ayant un antécédent isolé de psychose puerpérale (17 vs 29%).

Parmi les risques de complications les plus sévères qui sont à rechercher systématiquement dans la psychose puerpérale, figurent le risque suicidaire et le risque d'infanticide.

### **III.2.3. FACTEURS DE RISQUE DE DÉCOMPENSATION**

Dans la littérature, différentes études se sont intéressées aux facteurs de risques associés au risque de décompensation d'un trouble bipolaire pendant la période périnatale, mais aussi au risque de premier épisode et particulièrement de premier épisode maniaque ou hypomaniaque. On retrouve des facteurs de risque d'ordre :

- **Psychiatriques :**

- La présence d'un épisode dépressif caractérisé après l'accouchement, d'un épisode dépressif avec des caractéristiques mixtes ou psychotiques, et d'épisodes hypomaniaques sub-syndromiques dans le post-partum (appelés high post partum) sont considérés comme à haut risque de précéder une psychose puerpérale mais aussi d'être annonciateurs de l'entrée dans un trouble bipolaire. Parmi les prodromes les plus fréquents, on retrouve l'élévation de l'humeur, l'agitation psychomotrice, une augmentation de l'énergie et une logorrhée dès le début du post-partum (96). Il apparaît ainsi que l'existence d'un épisode thymique dans le post-partum, et particulièrement au début, est un facteur de risque d'entrée dans le trouble bipolaire (97).

- A l'inverse, la survenue d'une symptomatologie thymique pendant la grossesse entraîne un risque dix fois plus élevé de récurrence dans le post-partum (98). En effet, chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire, la survenue d'un épisode thymique au cours de la grossesse s'associe à une faible rémission dans le post-partum, et ce de manière indépendante des autres facteurs de risque d'occurrence d'épisode de l'humeur au cours du post-partum (99). Ainsi 40% des femmes hospitalisées pendant la grossesse pour la prise en charge de leur trouble bipolaire, sont de nouveau hospitalisées dans le post-partum (100). De plus, rappelons que la présence d'un antécédent isolé de psychose puerpérale, augmente significativement le risque de décompensation dans le post-partum, et ce de manière plus importante qu'un antécédent de trouble bipolaire (17 vs 29%) (70).
- Familiaux : Un antécédent familial de trouble bipolaire ou de psychose puerpérale, apparaît également comme un facteur de risque, chez des patientes sans antécédent psychiatrique, avec un trouble anxieux généralisé, un trouble obsessionnel compulsif, un antécédent de trouble lié à l'usage de substances, ou un antécédent d'épisode dépressif caractérisé (93).
- Gynéco-obstétricaux : La primiparité apparaît comme étant un facteur de risque à la fois de psychose puerpérale et de trouble bipolaire (97).
- Environnementaux : La perte de sommeil retrouvée dans les épisodes maniaques chez les patientes bipolaires, peuvent rendre ces dernières plus susceptibles de développer une psychose puerpérale (101).
- Liés aux traitements : Le pourcentage de récurrence chez une femme souffrant d'un trouble bipolaire est plus élevé chez les femmes qui n'ont pas bénéficiées de traitement prophylactique au cours de la grossesse. En effet, 23% des femmes traitées pendant la grossesse contre 66 % de femmes qui ont arrêté leur traitement, connaissent une décompensation thymique de leur trouble bipolaire au cours de la période périnatale. Dans le post-partum, 29% des femmes traitées rechutent contre 69 % des femmes qui ont arrêté leur traitement (70). En l'absence de traitement les décompensations sont 5 fois plus longues et surviennent 4 fois plus tôt. La rechute est d'autant plus rapide que l'arrêt du traitement est brutal, avec un délai 11 fois plus court pour un arrêt brutal que pour un arrêt progressif (69).

- Liés à l'usage des substances : La consommation de toxiques au cours de la période périnatale demeure un problème de santé publique. En Californie, 5.16% des femmes présentent un trouble lié à l'usage d'une substance pendant la période périnatale (102). Par ordre décroissant des substances les plus consommées pendant la période périnatale, on retrouve (102) (103) : le tabac, avec une prévalence qui se situe entre 8 et 16 % ; l'alcool, avec une prévalence estimée aux alentours de 8% ; le cannabis ; la cocaïne ; les opiacés. Le pic de consommation se situe entre le 6<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois du post-partum.

### **III.2.4. SUICIDE DANS LA PÉRIODE PÉRINATALE**

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les idées suicidaires en période périnatale sont fréquentes, avec une prévalence qui se situe entre 5 et 14%. En ce qui concerne le suicide maternel, bien qu'il s'agisse d'un évènement rare, avec une mortalité par suicide moins importante dans la période périnatale que dans la population générale féminine, il s'agit tout de même de la première cause de mort maternelle gravido-puerpérale (104). En effet, le suicide représente à lui seul 20% des morts maternelles et se situe devant les morts maternelles par cause thromboemboliques ou hémorragiques (101).

Cet évènement peut survenir à n'importe quel moment de la période périnatale, avec un pic à la 6<sup>e</sup> semaine du post-partum (105).

Il est également important de préciser que comparativement à une population féminine de même âge, les suicides survenant au cours de la période périnatale sont plus souvent des suicides par morts violentes à type de précipitation ou pendaison (106).

Parmi les facteurs de risque de suicide pendant la période périnatale, nous pouvons citer :

- l'existence d'un trouble psychiatrique dans le post-partum (107).
- l'existence d'un antécédent psychiatrique préexistant à la grossesse, présent chez la moitié des femmes. Une cohorte Canadienne a révélé l'existence d'un trouble de l'humeur chez 51% des femmes décédées par suicide au cours de la période périnatale. Pour autant, au cours de cette étude, les diagnostics d'épisode dépressif caractérisé, de trouble bipolaire ou d'autre trouble de l'humeur n'ont pas été différenciés (108).

D'autres études, en revanche, identifient pour principal diagnostic l'épisode dépressif isolé ou récurrent (109) ; (105).

- des antécédents de tentatives de suicide (110) et de mutilations répétées (107).
- des antécédents d'abus sexuels ou de violences conjugales.
- des facteurs sociodémographiques : (110), tels qu'un faible niveau d'éducation (107).
- l'existence d'une fausse couche ou d'un avortement induit au cours de cette grossesse, avec un taux de suicide plus élevé par rapport aux naissances vivantes (105).

Il apparaît donc que le suicide maternel reste certes un événement rare, tout en demeurant une cause fréquente de mortalité maternelle, et ce d'autant plus chez les femmes ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Il apparaît donc primordial d'effectuer un dépistage systématique des idées suicidaires, au cours de la période périnatale, qui plus est chez les femmes présentant des antécédents psychiatriques et des troubles de l'humeur notamment.

### **III.2.5. COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES ET NÉONATALES**

En raison des facteurs psychosociaux inhérents aux femmes souffrant d'un trouble bipolaire, et en raison des traitements psychotropes qui leur sont administrés, ces dernières ont un risque plus élevé que celui des femmes du même âge ne présentant pas de trouble psychiatrique, de présenter une obésité ou des pathologies cardiovasculaires.

Par conséquent, la survenue d'un diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique ou de pré-éclampsie dans cette population est plus fréquente que dans la population générale (111).

De surcroît, le risque d'hémorragie de la délivrance et de placenta prævia est également majoré chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire, par rapport aux témoins (112).

En ce qui concerne l'accouchement, une étude de cohorte rétrospective datant de 2012 s'est intéressée au risque d'accouchement déclenché et de césarienne programmée, en comparant trois groupes de femmes, des femmes souffrant d'un trouble bipolaire et traitées pour cela, des femmes souffrant d'un trouble bipolaire non traitées, et un groupe témoin.

Les résultats de cette étude ont rapporté une fréquence d'accouchements déclenchés ou de césariennes programmées supérieur chez les patientes bipolaires qu'elle soient traitées ou non, par rapport à la population générale (79).

Plusieurs études se sont intéressées aux risques néonataux chez les enfants de patientes bipolaires. De manière générale, un antécédent de trouble psychiatrique pendant la période périnatale, est retrouvé chez les mères de 40 % des enfants hospitalisés en néonatalogie (113) ; (114).

Parmi les complications néonatales fréquemment retrouvées, nous pouvons citer la prématurité. En effet, il a été démontré à plusieurs reprises dans la littérature que le risque de naissances prématurées chez les femmes atteintes d'un trouble bipolaire est majoré par rapport à celui de la population générale (115) ; (79).

D'autres complications néonatales connaissent une occurrence fréquente chez les enfants nés de mère bipolaire. Parmi elles, nous retrouvons notamment, le risque de survenue d'un petit poids de naissance, associé à un retard de croissance intra-utérin, d'autant plus fréquents si les mères de ces enfants consomment des toxiques durant la grossesse (116).

Différentes études ont également rapporté des résultats peu rassurants concernant le risque de mortinatalité, de malformation congénitale, de microcéphalie et d'hypoglycémie néonatale chez les enfants nés de mères bipolaires (115) ; (79).

Dans la plupart des études citées ci-dessus, les facteurs de confusions tels que les comorbidités et le mode de vie des patientes n'ont pas été pris en considération.

Seule une étude prospective récente de 2018 a pris en compte les comorbidités et a émis des résultats rassurants. En effet, lorsque l'on compare trois groupes de patientes, un groupe de patientes souffrant d'un trouble bipolaire et traité, un groupe de patientes souffrant d'un trouble bipolaire et non traité et un groupe de patientes contrôle, aucune différence significative n'est retrouvée tant sur le plan obstétrical (méthode d'accouchement, âge gestationnel au moment de l'accouchement) que sur le plan néonatal (adaptation du nouveau-né à la naissance et mensurations).

Il apparait donc que les comorbidités maternelles des patientes bipolaires retentissent à la fois sur la mère elle-même mais aussi sur le nouveau-né. C'est pourquoi les gynécologues, les sage-femmes et les néonatalogues devraient accorder une importance particulière aux comorbidités des femmes souffrant d'un trouble bipolaire.

### **III.2.6. CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT ULTÉRIEUR DE L'ENFANT**

#### **III.2.6.1. Le risque d'attachement insécuré ou désorganisé**

La théorie de l'attachement a été développée et décrite pour la première fois en 1958, par un psychiatre et psychanalyste britannique, John Bowlby.

Contrairement à Freud qui soutenait que le nourrisson s'attache à sa mère parce qu'elle satisfait son besoin d'alimentation, Bowlby relie l'attachement aux besoins de contacts sociaux. L'enfant nait social et se construit au moyen des relations avec les personnes qui l'entourent.

Le bébé a la capacité de former des liens d'attachement avec plusieurs personnes, mais il va s'attacher d'avantage à une personne en particulier, le plus souvent sa mère, et c'est ce qui aura le plus d'influence sur lui.

L'attachement est un processus réciproque qui nécessite une proximité physique et psychique et des interactions entre l'enfant et sa mère. La façon dont la figure d'attachement, le plus souvent la mère, répond aux besoins de l'enfant conditionne le fait que l'enfant se sente plus ou moins en sécurité. Le système d'attachement est activé en cas de stress ou d'alarme afin que l'enfant se sente à nouveau en sécurité.

La mère, afin de favoriser l'interaction et le lien avec son enfant, va activer ses capacités parentales de *caregiver*, ou donneur de soins. Ainsi, un enfant qui reçoit des réponses adaptées à ses besoins et qui fait l'objet d'interactions de qualité, développera plus facilement un attachement sécurisé.

Or, la décompensation d'un trouble bipolaire peut entraîner des conséquences néfastes sur les capacités de *caregiver* de la mère et de ce fait sur les interactions précoces avec son bébé. Les réponses à ses besoins seront donc de qualité moindre, entraînant des stratégies d'ajustement compensatrices qui elles même seront à l'origine d'un attachement insécuré, évitant, ambivalent ou désorganisé (117).

En cas d'attachement insécuré de type évitant ou anxieux, l'enfant ne semble pas sensible ni à la séparation avec la figure d'attachement ni à son retour. Il s'agit d'une inhibition de la réponse émotionnelle, due au fait que sa mère lui envoie des signaux lui demandant de ne pas faire appel à elle lorsqu'il se trouve en situation de stress.

Lorsque les parents ont un comportement ambivalent, parfois adapté, parfois indifférent, l'enfant va devoir redoubler d'efforts pour obtenir la présence parentale. Il se produit alors un

attachement inséure-ambivalent qui se manifeste par un sentiment de détresse intense et immédiat dès la séparation. Lors de la réunion, il reste au contact du parent et ne semble pas consolable par ce dernier.

Enfin lorsque le parent est désorganisé, voire maltraitant, il apparaît un attachement inséure-désorganisé. L'enfant peut présenter un mélange de stratégies de défense sécure et inséure, voire de comportement d'évitement et d'ambivalence. Ses comportements sont incomplets, non dirigés. Il est craintif, confus, sans stratégie cohérente ni stable.

### **III.2.6.2. Risque de trouble du développement psychomoteur et de trouble du neurodéveloppement**

La plupart des études se sont intéressées au risque de dépression post-natale sur le développement ultérieur de l'enfant. Aucune association n'a été mise en évidence dans la littérature, entre le risque de dépression du post-partum et de trouble du développement psychomoteur de l'enfant (54).

En ce qui concerne le risque de survenue de troubles du neuro-développement, une étude a démontré l'absence d'association entre l'exposition prénatale aux antipsychotiques et le risque de survenue de trouble du spectre de l'autisme et de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Cependant, même si les antipsychotiques ont pour certains une valence thymorégulatrice et sont largement utilisés dans le traitement du trouble bipolaire, le lithium, qui est le gold standard, a été exclu de l'analyse (118).

### **III.2.6.3. Le risque de survenu de trouble psychiatrique ultérieur**

La composante génétique fait partie des risques qui sont à ce jour largement décrits dans la littérature. Ainsi, un enfant dont au moins l'un des parents souffre d'un trouble psychiatrique a un risque plus élevé que celui de la population générale de développer un trouble psychiatrique ultérieur.

Une méta-analyse récente a démontré un risque accru de schizophrénie chez les enfants de parents atteints de trouble bipolaire (RR = 6.42; 95 % CI: 2.20 - 18.78) (119).

### **III.2.7. ALLAITEMENT MATERNEL ET TROUBLE BIPOLAIRE**

Le lait maternel est considéré comme le lait le plus adapté pour la croissance et le développement du nourrisson. A ce titre, l'OMS recommande un allaitement maternel et exclusif pour une durée de 6 mois (120). Les avantages de l'allaitement maternel sont nombreux. Il s'agit entre autres du modèle nutritionnel le plus adapté pour répondre aux besoins physiologiques de l'enfant. Parmi les autres bénéfices de l'allaitement maternel, on retrouve :

- L'aide à la création du lien mère-enfant.
- La prévention des maladies atopiques.
- La diminution du risque infectieux (121).

Cependant, les avantages prodigués par l'allaitement maternel peuvent être controversés chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire. En effet, il a été démontré au cours d'une revue de la littérature portant sur le lien entre immunité et allaitement, que la dépression maternelle entraîne une flore intestinale de moins bonne qualité, chez les bébés de 3-4 mois, engendrant une immunité moins efficace, et ce que ces enfants soient nourris par allaitement maternel ou artificiel (122).

De plus, la plupart des traitements utilisés dans la prise en charge du trouble bipolaire sont excrétés dans le lait maternel, engendrant un risque important de toxicité pour le nourrisson allaité.

Malgré cela, la balance bénéfice risque doit être réévaluée de manière individuelle, en prenant en compte le risque de survenue d'un épisode thymique au cours du post-partum, chez les mères souffrant d'un trouble bipolaire (123) ; (124).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus à partir des données disponibles dans la littérature concernant la prescription de thymorégulateurs au cours de l'allaitement maternel. Afin d'établir des stratégies thérapeutiques chez les patientes bipolaires souhaitant allaiter, il est possible de s'appuyer sur certains centres de référence tels que le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), *Hale's medication and mothermilk, lactmed*. De plus, le dosage de certains thymorégulateurs dans le lait maternel dans le but de mesurer le passage de la molécule dans le lait, peut également s'avérer utile.

## IV. THYMORÉGULATEURS ET PÉRINATALITÉ

---

### IV.1. THYMORÉGULATEURS DURANT LA PÉRIODE PÉRINATALE

#### A propos des sels de lithium

Le risque de malformation cardiaque qui avait été annoncé dès les années 70 semble en réalité moins important que prévu. En effet, d'après les recommandations d'une méta-analyse de 2019, le risque lié à l'exposition de lithium à n'importe quel moment de la grossesse est faible. Il demeure néanmoins plus important au cours du premier trimestre. Aucune association significative entre l'exposition au lithium et la survenue de malformation congénitale, y compris la maladie d'Epstein, n'a été retrouvée (125). Une autre méta-analyse de 2018 n'a pas retrouvée d'association significative entre l'exposition *in utero* au lithium et le développement neurologique des nouveaux nés (126). Néanmoins, une surveillance néonatale est requise à la recherche de signes de toxicité y compris d'hypotonie néonatale (127).

Ainsi, il semblerait que le risque tératogène lié à l'exposition de lithium ait longtemps été surestimé.

La grossesse ne doit donc plus être considérée comme une contre-indication absolue à la prescription de lithium. En effet, les avis sont unanimes concernant l'utilisation du lithium, en dehors de la grossesse, et ce traitement apparaît comme étant le gold standard dans la prise en charge du trouble bipolaire. De ce fait, les femmes traitées et stabilisées par lithium et qui ont connues des résultats moins encourageants en termes de bénéfice thérapeutique avec d'autres traitements devraient continuer à être traitées avec du lithium, pendant la grossesse, à dose minimale efficace.

Concernant l'allaitement, le CRAT appelle à la plus grande prudence. En effet, le lithium passe dans le lait maternel, ainsi les lithémies des nouveau-nés peuvent atteindre 50% des lithémies maternelles (128). Il s'agit d'un traitement à marge thérapeutique étroite, hors les déplétions sodées sont fréquentes chez les nourrissons, pouvant accroître la toxicité du traitement ingéré dans le lait maternel. En terme de tolérance, les données de la littérature rapportent une hypotonie à la naissance, une cyanose avant le 8<sup>e</sup> jour de vie, une inversion des ondes T à l'électrocardiogramme, une augmentation de la TSH, de l'urée et de la créatinémie plasmatique (129) ; (130).

Une étude publiée en 2012 n'avait en revanche retrouvé aucun évènement indésirable chez les mères allaitant et traitées par lithium chez les nouveau-nés. Une vigilance accrue doit être effectuée, notamment concernant le risque de prise de poids, d'hypotonie et de déshydratation (131).

### **A propos des anticonvulsivants**

L'acide valproïque, est considéré comme le traitement comprenant le principal risque tératogène. Le divalproate de sodium (DEPAKINE®) ou valpromide (DEPAKOTE®) sont utilisés dans le trouble bipolaire et se métabolisent tous deux en acide valproïque. Depuis 2014, l'agence Européenne du médicament indique que le valproate est formellement contre indiqué chez les femmes enceintes et en âge de procréer.

En France, selon la mesure du 7 Juillet 2017, prise par l' Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), les médicaments à base de valproate sont formellement contre-indiqués en psychiatrie chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace (132).

Les recommandations canadiennes et de la fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique convergent à affirmer qu'il existe un risque important de malformations congénitales (86) (133). D'après le CRAT et les données disponibles dans la littérature, le risque tératogène est élevé.

Une association significative a été démontrée entre l'exposition *in utero* au valproate et la survenue de retard du développement (134), de quotient intellectuel inférieur, et de trouble envahissant du développement (135). Même si le risque malformatif est dose dépendant et majoré en cas d'association avec d'autres traitements antiépileptiques ou thymorégulateurs, ce dernier existe même à de faibles posologies (<650 mg/j) (136). En cas de grossesse accidentelle sous valproate, un suivi spécifique devra être organisé à long terme, et une échographie foetale à 18 semaines d'aménorrhée devra être réalisée. En revanche, un faible passage du valproate dans le lait maternel a été démontré (67).

La carbamazépine entraîne un risque de malformation congénitale 3 à 4 fois plus important qu'en population générale. D'après les recommandations nationales, la carbamazépine passe la barrière hémato-placentaire, ainsi les concentrations plasmatiques maternelles et

néonatales sont équivalentes, et le risque malformatif est soit identique à la population générale soit augmenté (137). Les recommandations internationales estiment que le risque malformatif se situe entre 5 et 16 % (133). D'après les données de la littérature, le principal risque repose sur les anomalies de fermeture du tube neural et sur la formation de fentes faciales. Aucune association significative n'a été retrouvée entre l'exposition à la carbamazépine et la survenue de trouble du développement ultérieur, en revanche il existe un risque de trouble de la coagulation à la naissance (137). D'après les données actuelles disponibles dans la littérature, les concentrations plasmatiques de carbamazépine chez les nouveaux nés allaités peuvent atteindre jusqu'à 25% de la concentration plasmatiques thérapeutiques minimales de l'adulte (137).

Parmi les principales complications retrouvées chez les nouveaux nés, on retrouve une survenue plus accrue de sédation, responsable de difficultés de succion, de mauvaise prise de poids et d'augmentation transitoire des  $\gamma$ GT et d'hyperbilirubinémie (138) ; (139).

La lamotrigine, quant à elle, a été la source de nombreuses publications, qui sont rassurantes (140). La commission de transparence de la HAS de 2019, conformément aux conclusions de son précédent avis d'octobre 2013, estime que le risque de malformation congénitale chez les enfants exposés in utero n'est pas augmenté par rapport à la population générale (141).

Selon la Food et Drug Association, la lamotrigine est associée à un risque de fente labio-palatine chez le nouveau-né, sans retentissement sur le développement psychomoteur. La tératogénicité est dose dépendante, avec un risque de malformations congénitales pour une posologie quotidienne supérieure à 200 mg/j. En revanche, conformément aux résultats d'une étude réalisée dans une population épileptique et ne retrouvant pas d'augmentation significative de malformation congénitale, la directive britannique ne recommande pas de limiter la posologie maximale à 200 mg/jour (142).

Il existe peu de consensus concernant l'allaitement chez les mères traitées par lamotrigine. Des données disponibles dans la littérature mettent en évidence des arguments en faveur de l'allaitement maternel sous lamotrigine. En effet, à 6 ans, le quotient intellectuel (QI) d'enfants allaités par des mères traitées par lamotrigine semble être légèrement supérieur au QI des enfants de même âge issus de la population générale, et ces enfants semblent être bien portants d'après le CRAT.

D'autres arguments sont en défaveur de l'allaitement sous lamotrigine. En raison de l'immaturation du métabolisme hépatique du nourrisson, la quantité de lamotrigine absorbée dans le lait maternel peut s'accumuler et être responsable d'une toxicité chez le nourrisson, avec un risque d'autant plus élevé chez le prématuré. Parmi les effets indésirables on retrouve une somnolence, une hépatotoxicité et une toxicité cutanée, et moins fréquemment, des thrombocytoses asymptomatiques, une détresse respiratoire et un accouchement prématuré (143).

### **A propos des antipsychotiques**

Malgré le peu de données de la littérature, les antipsychotiques de deuxième génération tels que l'olanzapine, la quetiapine et l'aripripazole, sont associés à un faible risque tératogène (144)(145). Les directives internationales confirment également l'existence d'un faible risque de malformations congénitales, mais recommandent une surveillance particulière quant au risque de surpoids et de diabète gestationnel (146) ; (89). A la naissance, il faut également accorder une surveillance particulière quant au risque de sédation transitoire et d'effets extrapyramidaux. En ce qui concerne le développement, seule une différence passagère du développement neurologique est retrouvée à 9 mois, sans aucune différence significative observée par la suite (126).

Concernant l'allaitement, chez les nouveaux nés allaités de mères traitées par olanzapine, les quantités plasmatiques d'olanzapine sont indétectables et aucun évènement indésirable n'a été retrouvé (77). En revanche, pour des posologies supérieures à 10 mg/j, la demie vie de ce traitement étant de 35 heures, il existe un risque d'accumulation chez le nouveau-né imposant à une vigilance (147).

En ce qui concerne la quetiapine, la quantité absorbée dans le lait maternelle est très faible, inférieure à 1% de la dose maternelle, faisant de cette molécule une des options privilégiées en cas d'allaitement (142).

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'allaitement sous aripripazole, mais à ce jour aucun évènement indésirable n'a été retrouvé chez les nouveaux nés allaités de mère traitées par aripripazole (148).

En revanche, en raison de sa longue demi-vie, il existe un risque d'accumulation chez le nouveau-né, imposant une surveillance étroite (149).

## **IV.2. STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE**

### **IV.2.1. EN PRÉCONCEPTIONNEL**

La question d'un projet de grossesse devrait être évoquée pour chaque femme en âge de procréer par son psychiatre traitant au cours de son suivi.

La HAS recommande avant chaque arrêt de traitement, une consultation avec un spécialiste qui devra consulter les recommandations du CRAT, des centres régionaux de pharmacovigilance et de l'ANSM.

Afin de minimiser les risques de décompensation pendant la période périnatale, les patientes devraient attendre un an de stabilité clinique avant de planifier un projet de grossesse. Ce délai permettrait ainsi la mise en place d'un traitement efficace, l'acquisition chez les patientes d'une conscience robuste de leur trouble, afin de pouvoir être en mesure d'anticiper les prodromes d'une éventuelle décompensation, d'avoir recours à des soins en urgence si cela s'avère nécessaire et de pouvoir anticiper et répondre aux besoins de leur enfant (150).

Différentes thématiques pourraient également être proposées au sein de séances de psychoéducation, afin de pouvoir sensibiliser les patientes à la question de la prise en charge du trouble bipolaire au sein de cette période, de pouvoir répondre à leurs questions mais aussi de s'assurer d'une contraception efficace chez les femmes qui n'ont pas de projet de grossesse, afin d'éviter des grossesses non désirées.

Si le projet de grossesse venait à se confirmer, le CRAT recommande la réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle, afin de pouvoir définir un plan d'intervention individualisé. Le but étant, qu'après délivrance d'une information éclairée, la patiente et son conjoint fassent partie intégrante de la prise en charge, et que la décision finale soit une décision prise en collaboration avec le médecin effectuant la consultation et le couple.

L'objectif de la consultation, étant :

- D'informer du risque de rechute de trouble de l'humeur pendant la grossesse et le post-partum, et de la majoration de ce risque en cas d'arrêt de traitement, d'autant plus si celui-ci a lieu brutalement (70).
- De souligner l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire dès le projet de la grossesse et jusqu'à un an du post-partum.

- De prendre en charge d'éventuelles comorbidités modifiables telles que le surpoids, l'obésité, le tabagisme ainsi que d'autres addictions.
- De délivrer une information complète sur les différentes stratégies thérapeutiques envisageables ainsi que les avantages et inconvénients de chacune d'elles.

#### **IV.2.2. AU COURS DE LA PÉRIODE PÉRINATALE**

En ce qui concerne les aspects pratiques, en France, il n'existe aucun consensus quant à la prise en charge pharmacologique des femmes bipolaires au cours de la période périnatale.

Les travaux de *Belzeaux et al.* (142) confirment également l'absence de consensus au niveau international.

La prise en charge doit donc être discutée à l'échelle individuelle, en prenant en compte, les risques liés à la grossesse et au post-partum et les risques spécifiques de la période périnatale chez les patientes bipolaires. La décision doit être partagée entre l'équipe soignante, la patiente et son conjoint.

Afin de guider au mieux cette stratégie de soins, le Pr Belzeaux et son équipe proposent un arbre décisionnel (Annexes 4 et 5) dont voici les principaux points clefs à retenir :

- La prise en charge doit être multidisciplinaire et coordonnée entre le psychiatre traitant de la patiente, son gynécologue obstétricien, sa sage-femme, le futur pédiatre de l'enfant à naître et les pédopsychiatres.
- L'accouchement devra avoir lieu dans une maternité de type 2B ou 3.
- Les comorbidités devront toutes être recherchées de manière exhaustive.
- L'implication de tous les membres de la famille devra être favorisée.
- Des séances de psychoéducation sur le trouble bipolaire et les spécificités de la période périnatales devront être proposées.
- La prescription des antidépresseurs seuls est à bannir.
- Une psychothérapie de soutien pourra être proposée.
- Les complications obstétricales et le risque de retard de croissance devront être prévenus.
- La prescription de folates à 5 mg/jour devra être discutée.
- Les facteurs de stress et les troubles du sommeil devront être dépistés et pris en charge.
- Le lien mère-bébé devra être soutenu.

### **IV.2.3. AU COURS DE LA GROSSESSE**

La HAS préconise un suivi précoce de type « A2 » de la grossesse chez une femme souffrant d'un trouble bipolaire. Ce suivi devra être effectué préférentiellement par un gynécologue-obstétricien, plutôt que par une sage-femme et concernant l'accouchement, la structure devra être adaptée en fonction du risque pour la mère et pour l'enfant (151).

Une prise de contact régulière entre le psychiatre traitant et le centre périnatal est recommandée, ainsi qu'une planification écrite de la grossesse. La prise en charge doit être multidisciplinaire.

Sur le plan thérapeutique, tous les traitements stabilisateurs de l'humeur traversent la barrière hémato placentaire et exposent le fœtus à des risques variés. Au cours du premier trimestre, il s'agit principalement du risque tératogène qui prédomine, exposant ainsi à un risque de malformation fœtale. Au deuxième et troisième trimestre en revanche, le retentissement principal concerne la croissance et le développement sur les différents organes du fœtus, exposant ainsi à diverses complications post-natales, telles que les complications obstétricales, périnatales et du neurodéveloppement.

Malgré tout, à l'exception du valproate de sodium, aucun traitement n'est formellement contre indiqué au cours de la grossesse.

La complexité de la prise en charge des femmes enceintes bipolaires réside ainsi d'une part entre le risque tératogène et de troubles du neurodéveloppement de l'enfant à naître, exposé *in utero* à un traitement psychotrope, et d'autre part, le risque de décompensations thymiques chez les mères en absence de traitement thymorégulateur. La balance bénéfice risque à poursuivre ou arrêter un traitement psychotrope au cours de la grossesse devra donc être évaluée de manière individuelle.

Si le projet thérapeutique s'oriente vers un arrêt de traitement, ce dernier devra être progressif, avec idéalement une diminution graduelle par pallier sur une période de 4 à 6 mois avant la conception (146).

La recherche de directives anticipées auprès de la patiente et de son conjoint, devra être effectuée, notamment afin de définir la conduite à tenir en cas de récurrence durant la grossesse, et concernant la reprise de traitement dans le post-partum.

Si le maintien d'un traitement thymorégulateur est préconisé, le choix se portera, en fonction des antécédents de la patiente, sur une molécule ayant un risque tératogène moindre. Une monothérapie à dose minimale efficace sera privilégiée (152).

A noter qu'en raison des changements physiologiques inhérents à la grossesse, tels que l'augmentation de l'activité hépatique, du volume plasmatique et de la clairance rénale, des augmentations de posologies pourront être nécessaires, y compris au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. La posologie des thymorégulateurs devra cependant être diminuée dans les semaines précédant l'accouchement afin de prévenir du risque de toxicité néonatale. D'un point de vue pratique, en ce qui concerne le lithium notamment, selon le Collège International de Neuro-Psychopharmacologie (CINP) et la Fédération Mondiale des Sociétés de Psychiatrie Biologique (WSFBP), ce traitement pourra être envisagé chez certaines patientes (153) (133). D'après les recommandations Australiennes et Néozélandaises, il reste le gold standard dans la prise en charge des patientes bipolaires même en cas de grossesse. Une diminution de sa posologie à 500 mg/j, est recommandée au cours du premier trimestre (89). D'après les données d'une méta-analyse récente portant sur l'exposition au lithium pendant la grossesse et le post-partum, pour une posologie inférieure à 600 mg/j le risque de malformations cardiaques est léger et augmenterait de manière significative pour une posologie supérieure à 900 mg/j (125). En raison d'une meilleure connaissance de la littérature à propos des formes à libération immédiate, cette forme galénique devra être privilégiée. Au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre, il est préconisé de diviser les prises sur la journée et de viser une lithémie cible à 0.6 mmol/l.

Une nouvelle diminution de posologie dans les quinze jours précédant l'accouchement est conseillée, ainsi qu'une ré-augmentation à la naissance (89).

La lamotrigine (<200 mg/j) et les antipsychotiques de deuxième génération apparaissent comme des alternatives envisageables (75)(89). Le valproate est contre-indiqué. La carbamazépine est à éviter. L'électroconvulsivothérapie reste une option envisageable, mais elle devra être réservée au cas les plus sévères, en cas de pharmaco-résistance ou en cas de risque suicidaire élevé (75) ; (89) ; (86).

Une surveillance accrue devra être effectuée pour les femmes exposées au lithium ou aux anticonvulsivants pendant la grossesse, comprenant la réalisation d'un dosage de l'alpha foeto-protéine et d'une échographie fœtale entre la 16<sup>e</sup> et la 18<sup>e</sup> semaine de grossesse.

L'équipe de la maternité devra être informée si la patiente bénéficie d'un traitement psychotrope afin de préparer au mieux l'accouchement et de s'assurer d'une surveillance spécifique du nouveau-né à la naissance en fonction de chaque traitement.

#### **IV.2.4. AU COURS DU POST-PARTUM ET DE L'ALLAITEMENT**

La HAS préconise la mise en place d'un suivi post-natal.

Des conseils concernant la contraception devront à nouveau être délivrés (154). Le risque de décompensation thymique au cours du post-partum devra être dépisté.

En cas de récurrence, une prise en charge spécialisée en unité mère bébé est recommandée.

La reprise d'un traitement thymorégulateur identique à celui prescrit avant la grossesse devra être envisagée tout en examinant avec soins et la balance bénéfice risque en ce qui concerne l'allaitement (146) ; (86) ; (155) ; (153).

Afin de s'assurer d'une décision éclairée, le couple devra ainsi être informé d'une part des avantages de l'allaitement maternel et d'autre part du risque de passage des traitements psychotropes dans le lait maternel, ainsi que des données disponibles dans la littérature à propos de l'allaitement et du traitement psychotrope concerné (156).

Même si tous les traitements stabilisateurs de l'humeur sont absorbés dans le lait maternel, la concentration plasmatique et le risque inhérent à l'allaitement est variable en fonction du type de molécule.

Concernant le lithium, la survenue d'un goitre ou d'une hypothyroïdie font partis des effets indésirables les plus fréquents en cas d'allaitement maternel.

La survenue d'un saignement néonatal sous carbamazépine est à dépister tout comme le risque de toxicité cutanée en cas d'allaitement sous lamotrigine. L'allaitement maternel en cas de prise d'antipsychotique de deuxième génération expose au risque de syndrome extrapyramidal.

Les traitements avec une demi-vie courte seront privilégiés, et la prise du traitement devra avoir lieu préférentiellement après la tété. L'allaitement sous lithium peut être envisagé avec prudence en raison de sa forte concentration plasmatique dans le lait maternel. Un protocole spécifique lithium allaitement pourra alors être mis en place (105).

Le valproate, la carbamazépine, l'olanzapine et la quétiapine sont des options thérapeutiques envisageables en cas d'allaitement maternel (89) ; (86) ; (153).

La seule contre-indication absolue à l'allaitement maternel est la survenue d'une décompensation thymique sévère telle que la psychose puerpérale.

## V. SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE SUR L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DES FEMMES ENCEINTES DANS LES MALADIES CHRONIQUES

---

Afin d'effectuer un état des lieux sur les connaissances de notre sujet, nous avons effectué une synthèse de la littérature.

Au début de notre recherche nous avons utilisé les mots clefs « bipolar disorder and pregnancy or post partum period or breastfeeding and treatment adherence and compliance » dans les moteurs de recherche Pubmed et Google scholar, 23 articles ont été retrouvés.

Après lecture des titres et des résumés, aucune étude n'avait pour objectif principal d'étudier l'observance thérapeutique des patientes enceintes bipolaires.

L'étude de Viguera et al a cependant attiré notre attention (69). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective concernant 89 femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire, conduite à Boston entre le 1<sup>er</sup> Mars 1999 et le 31 Août 2004. L'objectif principal de cette étude est d'estimer le risque de rechute des patientes enceintes bipolaires avec ou sans traitement au cours de la grossesse. Sur les 89 femmes incluses, 63 d'entre elles (soit 70.8 %) ont présenté au moins un épisode thymique au cours de la grossesse. Cependant le risque de rechute était 2.3 fois plus élevé chez les patientes ayant arrêté leur traitement (85.5% pour le groupe arrêt de traitement vs 37% pour le groupe avec traitement).

Ainsi, même si l'objectif principal de cette étude ne portait pas sur le risque d'interruption de traitement chez les femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire, ces dernières ont été classées en deux groupes, celles ayant arrêté leur traitement et celles l'ayant poursuivi. De ce fait, nous avons pu estimer de manière indirecte l'observance thérapeutique dans ces deux groupes de patientes. Ainsi, sur les 89 femmes patientes, 62 d'entre elles (soit 69.66%) ont interrompu leur traitement au cours de la grossesse et seulement 27 d'entre elles (30.33%) l'ont poursuivi.

Un autre article nous a également intéressé (157). Il s'agit des travaux de Cohen et al., dont l'objectif est d'évaluer la prévalence de l'utilisation d'antiépileptiques au cours de la

grossesse, ainsi que les facteurs prédictifs d'arrêt, au Danemark, en Norvège, en Suède, en Islande, en Australie et aux Etats-Unis entre 2006 et 2016.

Grace aux différents registres nationaux des naissances et aux registres nationaux de prescriptions et de remboursements, 4 924 536 femmes enceintes, traitées par un antiépileptique au moins 90 jours avant le premier jour de leurs dernières menstruations ont été identifiées, et parmi elles, 75 249 ont utilisé au moins un anti épileptique au cours de la grossesse. Parmi les différents antiépileptiques disponibles, seuls la Lamotrigine, le Valproate et la Carbamazépine ont été étudiés, en raison de leur propriétés antiépileptiques et thymorégulatrices.

Les tendances de prescription ont été analysées en fonction des différents pays. Au cours de l'analyse secondaire, la prévalence d'arrêt de traitement a été étudiée dans les différents pays. 31% des femmes ont arrêté leur traitement dans les 3 mois avant la grossesse, 59 % au cours du premier trimestre, contre 6% des femmes qui ont initié le traitement après le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et 22% qui l'ont poursuivi. Il existe d'importantes variations en fonction du pays et du traitement prescrit.

D'après l'étude des indications de remboursement en Finlande et en Norvège, 48 % des femmes traitées pour une épilepsie ont arrêté leur traitement, contre 16 % des femmes traitées pour un trouble bipolaire et 4% traitées pour une autre pathologie.

Devant le manque de connaissances actuelles dans la littérature, nous avons décidé d'élargir notre recherche à l'ensemble des maladies psychiatriques. Seul un article a retenu notre attention.

Au cours de leurs travaux, Lupattelli et ses collaborateurs, ont étudié l'observance thérapeutique chez les femmes enceintes souffrant de maladie mentale, ainsi que ses facteurs prédictifs. Il s'agit d'une étude multicentrique, basée sur internet, dans 18 pays d'Europe, du Nord de l'Amérique et d'Australie.

Les femmes enceintes souffrant de pathologies mentales, sont invitées à répondre à un questionnaire en ligne comportant une partie à propos de l'adhérence aux traitements évaluée par le « Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) », une partie concernant

leurs caractéristiques socio démographiques et une dernière partie évaluant les craintes et risques perçus à propos des traitements, à partir du Beliefs about prescribed medicines questionnaire (BMQ).

Sur les 259 femmes enceintes souffrant de pathologie mentale, 160 sont traitées pour cela, et parmi elles 78 (soit 48.8%) présentaient une faible adhérence au cours de la grossesse (MMAS < 6), avec des taux de faible adhérence de 51.3 % pour l'anxiété, 47.2% pour la dépression et 42.9% pour les autres maladies mentales (incluant le trouble bipolaire).

En analyse multivariée, le tabagisme pendant la grossesse, la prescription d'une monothérapie, la peur d'utiliser des anti dépresseurs au cours de la grossesse et la présence de symptômes dépressifs au cours de la grossesse, sont associés de manière significative à la survenue d'une faible adhérence. De plus, il a été démontré que l'existence d'un haut niveau d'adhérence est corrélée de manière positive à la perception du bénéfice lié au traitement (obtenu grâce au BMQ).

Nous avons ensuite décidé d'élargir notre recherche à d'autres pathologies chroniques.

Après avoir tapé les mots clefs « chronic disease (and) pregnancy (or) post partum period (or) breastfeeding (and) treatment adherence and compliance » dans les moteurs de recherche Pubmed et Google scholar 132 articles ont été retrouvés.

Après lecture des titres et des résumés seuls 10 articles ont retenu notre attention.

Au cours de leurs travaux, Sawicki et al. (158) se sont donnés pour objectif d'étudier la prévalence de l'utilisation d'un traitement au cours de diverses maladies chroniques chez les femmes enceintes. Dans cette étude, les femmes de plus de 18 ans se présentant à leur visite à la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse à la maternité de l'hôpital de Melbourne en Australie sont invitées à répondre à un questionnaire.

Ce dernier se compose de deux parties. La première partie évalue l'observance thérapeutique grâce au Morisky Adherence Scale, les patientes sont considérées comme non observantes si leur score au Morisky scale est < 4.

La deuxième partie comporte 33 items à propos des attitudes et des craintes liées aux traitements, et n'est complété que par les femmes souffrant d'Asthme.

Au total, 1037 questionnaires ont été distribués. Après exclusion des femmes n'ayant pas répondu à l'ensemble du questionnaire, 819 femmes ont été retenues pour l'analyse finale. Parmi elles, seules 322 patientes (soit 39.3%) ont une maladie chronique, et 217 (soit 26.5%) sont traitées pour cela. 36 d'entre elles ont finalement été exclues de l'analyse car elles n'avaient pas répondu à l'ensemble du questionnaire.

Sur les 181 patientes restantes, 107 d'entre elles (soit 59.1%) ne sont pas observantes (avec un score Morisky scale < 4), et 74 (40.9%) sont observantes (score Morisky scale = 4).

Au cours de leur étude, Lupatelli et al (159), se sont intéressés à l'observance thérapeutique des femmes enceintes, souffrant de maladies chroniques et ont tenté d'identifier les facteurs qui déterminent ce comportement.

Il s'agit d'une étude multicentrique conduite du 1<sup>er</sup> Octobre 2011 au 29 Février 2012, dans 18 pays d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Australie.

Au cours de cette période des femmes enceintes ont été invitées à remplir un questionnaire en ligne. Ces dernières sont identifiées grâce aux mots clefs qu'elles utilisent le plus souvent dans leurs moteurs de recherche sur internet.

Le questionnaire comporte une première partie sur les caractéristiques socio démographiques des patientes, leurs antécédents médicaux et leurs traitements et une partie évaluant l'observance à partir du Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). Le niveau d'observance est catégorisé selon 3 dimensions : faible (MMAS-8 < 6), median (MMAS = 6 ou 7) et élevé (MMAS = 8).

Au total 5.089 femmes enceintes ont eu accès au questionnaire. Seules 319 d'entre elles présentaient une maladie chronique. 4 femmes ont été exclues de l'analyse car elles n'ont pas rempli le MMAS-8. Sur les 318 femmes incluses dans l'analyse, 210 reportent utiliser un traitement de fond contre 105 femmes qui ne bénéficient d'aucun traitement.

Sur les 210 femmes enceintes traitées pour une pathologie chronique, 36.2 % ont un faible niveau d'observance. Ce chiffre varie selon la pathologie présentée (55.6 % pour les patientes souffrant de polyarthrite rhumatoïde vs 17.1 % pour les patientes diabétiques).

Parmi les facteurs déterminants identifiés, ceux pouvant participer à la faible observance sont : la multiparité, l'absence d'utilisation d'acide folique pendant la grossesse, et la faible perception de bénéfice du traitement.

En revanche, en analyse multivariée, aucune association significative n'a été retrouvée entre la région de résidence et le type de traitement prescrit.

A cela s'ajoutent les travaux de Nielson et al (160) portant sur l'adhérence au traitement médical chez les femmes enceintes ayant une maladie de Crohn, dans 4 régions du Danemark. Les femmes éligibles sont celles ayant donné naissance à un enfant entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2000 et le 31 Décembre 2005, ayant une maladie de Crohn, et traitées pour cela. Ces données ont été obtenues à partir de Registres Nationaux administratifs, de Registres Nationaux des Naissances et des Registres de Prescription.

Les femmes éligibles reçoivent un questionnaire en Août 2006, comportant une première partie avec des questions portant sur les 6 mois avant la conception et une seconde partie s'intéressant à la période qui s'étend de la conception à la naissance.

Dans chacune des parties, ces dernières sont interrogées sur leur prise de traitement et sur les causes potentielles de faible adhérence (rémission de la maladie, peur du risque tératogène et oublis).

Au total, 132 femmes étaient éligibles à l'étude. Seules 105 ont rempli l'ensemble du questionnaire.

Dans les 6 mois avant la conception seules 54 patientes (51.4%) affirment recevoir un traitement pour leur maladie de Crohn et 41 d'entre elles (75.9%) affirment être observantes. Pendant la grossesse, 55 patientes (52.4%) seraient traitées pour leur maladie de Crohn et 37 d'entre elles (67%) seraient observantes. Parmi les femmes non observantes dans les 6 mois avant la conception et au cours de la grossesse, la principale raison identifiée est la rémission de la maladie devant la peur du risque tératogène et les oublis.

Au cours d'une étude similaire, avec le même design, Julsgaard et al. (161) se sont interrogés sur l'observance thérapeutique des femmes enceintes avec une rectocolite hémorragique, et ses déterminants, au Danemark entre 2000 et 2005.

Sur les 115 patientes éligibles à l'étude, seules 93 ont répondu à l'ensemble du questionnaire et ont été incluses dans l'analyse finale.

Dans les 6 mois avant la conception, 59 d'entre elles (63.4%), sont traitées pour leur rectocolite hémorragique et 35 d'entre elles (59.3%) affirment être observantes. Au cours de la grossesse, sur 62 femmes bénéficiant d'un traitement, 37 d'entre elles (66.7%) seraient observantes. Au cours des deux périodes étudiées, de nouveau, la principale raison identifiée pour justifier l'arrêt de traitement était la rémission de la maladie, devant la peur du risque tératogène et les oublis.

Au cours d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, Ernst et al. (162), ont examiné l'observance thérapeutique des femmes épileptiques ayant un projet de grossesse. Pour ce faire 86 femmes épileptiques ayant un projet de grossesse ont été invitées à télécharger une application sur le smartphone, leur demandant chaque jour si elles ont correctement pris leur traitement antiépileptique. Chacune d'entre elle a été suivie dans les mois de l'arrêt de la contraception jusqu'à un an du post-partum, pour celles ayant accouché. 66 patientes se sont rendues sur l'application mobile plus de 80 % du temps du suivi et ont été incluses dans l'étude. 97.71% d'entre elles ont reporté être observante (absence d'oubli de traitement). 42 patientes ont donné naissance à un enfant vivant, et parmi elles, 98.02% ont affirmé prendre leur traitement chaque jour durant la grossesse.

Au cours de leurs travaux, Williams et al. (163), ont étudié la prévalence de l'interruption de traitement chez les femmes enceintes épileptiques. L'ensemble des femmes enceintes épileptiques traitées par Carbamazépine ou Lamotrigine et se présentant à leur visite anténatale de suivi, entre 1998 et 2000, sont invitées à participer à l'étude. 26 femmes enceintes épileptique ont fourni un échantillon de leurs cheveux pour l'analyse, ainsi que 13 témoins épileptiques non enceintes. Sur les 26 femmes enceintes souffrant d'épilepsie, 4 d'entre elles (soit 15 %) connaissent une diminution de la concentration de leur traitement dans les segments capillaires proximaux, ce qui témoigne d'une interruption médicamenteuse, contre une seule patiente des 13 témoins.

Concernant le VIH, Mellins et al. (164), ont cherché à déterminer l'observance thérapeutique des femmes VIH+ aux Etats-Unis au cours de la grossesse et dans le post partum.

Pour cela, l'observance a été déterminée au cours d'un entretien d'auto-évaluation ayant lieu lors de la visite du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et dans les 6 mois du post-partum. Les caractéristiques socio démographiques des patientes ont également été recueillies. Sur les 399 femmes éligibles, 309 ont rempli l'ensemble du questionnaire lors de la visite du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et 188 d'entre elles (61 %) ont affirmé être observantes. Dans les 6 mois suivant l'accouchement, 220 patientes ont rempli le questionnaire, et 97 (47 %) d'entre elles ont déclaré une adhésion totale.

Mukhoshia et al. (165) ont cherché à déterminer le niveau d'adhérence au traitement anti rétroviral chez les femmes enceintes en Zambie. Au cours de cette étude, les femmes enceintes VIH positives et faisant partie du programme de prévention de la transmission mère enfant du VIH, qui reçoivent un traitement par trithérapie depuis au moins 6 mois, sont recrutées lors de leur visite anténatale à l'Hôpital de Lusaka en Zambie, en 2014. Chacune d'entre elle est invitée à estimer le nombre de jour où son traitement par trithérapie n'a pas été correctement pris, permettant de calculer le Medication Possession Ratio ou MPR (nombre de jours où le traitement n'a pas été pris/nombre de jours où le traitement a été prescrit\*100). Le niveau d'adhérence est considéré comme « optimal » si le MPR est strictement supérieur à 95 % et « faible » en cas de MPR < 95%. Sur les 71 patientes incluses dans l'étude 58 d'entre elles ont un niveau d'adhérence jugé optimal (81.7%), contre 13 patientes (18.3%) pour qui le niveau d'adhérence est considéré comme faible.

Cantarutti et al. (166) se sont donnés pour objectif d'évaluer la qualité du suivi des recommandations de prise en charge des femmes enceintes avec un diabète pré existant la grossesse. Ainsi, 1913 femmes diabétiques ayant donné naissance à un enfant vivant entre 2011 et 2015 ont été identifiées sur la base des données d'utilisation de soins de Santé. Au cours de leur visite de suivi, les patientes sont invitées à confirmer ou infirmer leur comportement vis-à-vis de leur traitement médicamenteux (insuline ou anti diabétiques oraux) au cours de 3 périodes distinctes, à savoir avant la grossesse, pendant la grossesse et dans l'année suivant l'accouchement.

Parmi les 1913 patientes incluses seules 594 (31%) bénéficient d'un traitement avant la grossesse (382 soit 20 % sont traitées par insulinothérapie et 212 soit 11.1 % par traitement anti diabétique oral). Au cours de la grossesse, le taux d'observance semble augmenter avec

33.8 % des patientes sous insulinothérapie, mais diminue pour l'adhésion aux antidiabétiques oraux avec un taux de 9%. La tendance confirme une diminution dans le post-partum avec 23.1% des femmes adhérentes à leur protocole d'insulinothérapie et 7.2% au traitement per os.

Enfin, au cours de leur étude Webster et al (167), ont eu pour objectif de déterminer l'observance thérapeutique des femmes enceintes souffrant d'hypertension artérielle pré existante à la grossesse.

Une cohorte de femmes enceintes souffrant d'hypertension artérielle chronique et faisant partie d'une étude préliminaire PANDA Study (Pregnancy And chronic Nifedipine versus LAbetalol as antihypertensive treatment) est incluse dans cette étude, au sein d'unités de consultation d'obstétrique dans 3 hôpitaux du Royaume Unis entre 2014 et 2016.

Au cours de leurs visites de suivi, 74 femmes ont fourni un échantillon d'urine. 39 d'entre elles étaient traitées par Labétalol et 35 par Nifédipine.

A partir de ces échantillons et grâce à une technique de spectrométrie de masse de haute performance, les métabolites urinaires de chaque traitement ont été recherchés dans les différents échantillons.

Dans le groupe de patientes traitées par Labetalol, le métabolite urinaire du Labetalol a été détecté chez 36 patientes, ce qui confère un taux d'observance de 92%. Parmi ces 36 patientes, un métabolite urinaire additionnel a été retrouvé chez 2 d'entre elles (6%). Aucun métabolite urinaire n'a été détecté chez 3 de ces 39 patientes (8%) et dans un seul cas un autre métabolite urinaire a été retrouvé à la place de celui du Labetalol (3%).

Dans le bras Nifédipine, 30 patientes sont traitées par monothérapie et 5 patientes par bithérapie Nifédipine et Labetalol. Parmi les 30 patientes, le métabolite urinaire du Nifédipine est retrouvé dans 90 % des cas, avec un métabolite urinaire additionnel détecté chez une seule patiente (3%) des cas.

L'absence du métabolite urinaire de la Nifédipine concernait 3 patientes, conférant donc un taux d'inobservance de 10 %, et dans un seul cas un autre métabolite urinaire a été détecté (3% des cas).

Enfin dans le groupe de patientes traitées par bithérapie, les deux métabolites urinaires des deux traitements ont été retrouvés chez 2 des 5 patientes soit dans 40 % des cas, et 3 patientes (60%) ne seraient observantes que pour le Labetalol.

En conclusion :

A l'heure actuelle, nous ne disposons que de peu de données dans la littérature quant à l'étude de l'observance thérapeutique des femmes enceintes au cours de maladies chroniques, et les résultats retrouvés sont hétérogènes. De plus, aucune des études retrouvées n'a comparé l'observance thérapeutique des femmes enceintes à celle d'un groupe contrôle, non enceinte ou à celle de patientes ayant un projet de grossesse dans l'année.

## VI. ETUDE CLINIQUE

---

### VI.1. OBJECTIFS

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge des troubles bipolaires au cours de la période périnatale soulève de nombreuses questions de la part de médecins. Ainsi, nous pouvons nous demander légitimement « qu'en est-il de la part des patientes ? »

Lorsque nous nous sommes intéressés aux données disponibles dans la littérature, nous n'avons trouvé aucune étude portant sur l'observance thérapeutique des femmes souffrant d'un trouble bipolaire au cours de la période périnatale. De surcroît, nous avons démontré qu'il n'existe également que très peu de données portant sur l'observance des femmes enceintes au cours d'autres maladies chroniques.

Or, comme nous l'avons vu précédemment, l'observance thérapeutique est un enjeu majeur de la prise en charge.

Il nous a donc paru essentiel d'étudier le comportement des femmes souffrant d'un trouble bipolaire, vis-à-vis de leur traitement pharmacologique, et ce au cours de cette période particulièrement à risque.

Notre hypothèse est que l'observance thérapeutique diminue au cours de la période périnatale chez les femmes souffrant d'un trouble bipolaire.

L'objectif principal de notre étude est donc de comparer l'observance thérapeutique des patientes bipolaires au cours de la période périnatale à celle d'un groupe de patientes bipolaires jeunes en âge de procréer, appareillées sur l'âge, n'ayant pas de projet de grossesse et hors période périnatale.

L'objectif secondaire de cette étude est de comparer les dimensions liées à la tolérance, aux attitudes et au comportement dans ces deux groupes de patientes, ainsi que les composantes intentionnelles et non intentionnelles. Nous rechercherons également si les inquiétudes concernant le traitement augmentent dans le groupe de patientes ayant un projet de grossesse, enceintes ou dans le post-partum, par rapport au groupe « témoin ».

L'objectif final est de pouvoir proposer une conduite à tenir pour prendre en charge de manière optimale les patientes souffrant d'un trouble bipolaire au cours de la période périnatale, afin d'améliorer la qualité de vie et favoriser l'observance thérapeutique, au cours de cette période.

## **VI.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **VI.2.1. CONCEPT DE L'ÉTUDE**

Cette étude clinique s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche non interventionnelle intitulée « Représentations du trouble bipolaire chez les patients » avec pour investigateur principal de la recherche le Dr BELZEAUX Raoul, et avec comme promoteur l'AP-HM.

Notre étude est une étude post hoc menée à partir de ce projet de recherche intitulé RsBip. Il s'agit d'une étude descriptive, prospective, mono centrique et ouverte. Les participants de RsBip ont répondu à un livret de questionnaires comportant des questions sur la perception et le vécu de leur maladie, sur l'observance thérapeutique vis-à-vis de leur traitement actuel et sur les inquiétudes générées par ce traitement. Les patientes de notre étude ont également répondu à un autre questionnaire portant sur leurs antécédents gynéco obstétricaux. Cette étude est menée en accord avec la législation en vigueur, relative à la protection des personnes se prêtant à une recherche non interventionnelle. Elle a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III en février 2018.

### **VI.2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE**

Les participants de cette étude ont été recrutés au Centre Expert des Troubles Bipolaires ainsi que dans les unités d'hospitalisation de l'Hôpital Psychiatrique de Sainte Marguerite-Hôpitaux Sud entre avril 2018 et Novembre 2020 dans le cadre de la recherche *Représentations du trouble bipolaire chez les patients* (RsBIP, NCT03595670).

Ils ont été informés du but de l'étude et de leur possibilité de refuser d'y participer sans que cela n'ait de conséquences pour leur prise en charge.

Le protocole était rempli en présence d'une interne en psychiatrie pour répondre aux questionnements des participantes et pour lire les questions en cas de besoin.

Pour être **inclus** dans cette étude, les patients devaient remplir les critères suivants :

- Avoir plus de 18 ans ;
- Avoir été diagnostiqué par un psychiatre comme souffrant d'un trouble bipolaire en phase maniaque, dépressive ou euthymique selon les critères du DSM-V ;
- Être pris en charge dans le cadre du service Psychiatrie - Hôpitaux Sud - Hôpital Sainte Marguerite de Marseille ;
- Avoir accepté de participer à l'étude.

Les **critères d'exclusion** étaient les suivants :

- Être mineurs ou ne plus être en âge de procréer ;
- Ne pas comprendre le français ;
- Présenter des troubles neurologiques ou psychiatriques qui ne leur permettaient pas la compréhension de l'étude ;
- Être privé de liberté à la suite d'une décision judiciaire ou administrative ;
- Être prises en charge sans leur consentement ;
- Être sous tutelle ou sous curatelle ;
- Être aux urgences ;
- Refuser de participer à l'étude.

En Novembre 2020, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la question de l'observance thérapeutique des patientes au cours de la période périnatale. Nous avons donc décidé de réaliser une étude post hoc menée à partir du protocole RsBip.

Les femmes ayant rempli l'ensemble du questionnaire, à savoir, le livret comportant des auto-questionnaires standardisés faisant partie du protocole initial de RsBip et un questionnaire spécifique portant sur leurs antécédents gynéco obstétricaux, ont été retenues pour l'analyse finale.

Nous avons ainsi pu identifier des femmes se trouvant dans la période périnatale, à savoir avec un projet de grossesse, enceintes ou dans le post-partum (moins d'un an après l'accouchement) et les témoins ont été appareillées sur l'âge avec une variable de plus ou moins 5 ans pour chaque patiente du groupe « période périnatale ».

### VI.2.3. VARIABLES ÉTUDIÉES

Pour répondre à l'**objectif principal**, la variable étudiée était :

- *L'adhérence aux traitements MARS*

L'adhérence médicamenteuse a été évaluée grâce à la version française de *la Medication Adherence Rating Scale* (MARS).

Il s'agit d'une échelle comportant 10 items qui évaluent les comportements et la perception subjective du participant vis-à-vis de son traitement actuel (voir Annexe 6). Elle a été mise au point à partir de deux questionnaires *la Drug Attitude Inventory* (DAI) et *Medication Adherence Questionnaire* (MAQ).

La MARS se divise en trois sous échelles, la première s'intéresse au comportement de prise du traitement et correspond aux quatre premiers items.

La deuxième évalue les attitudes subjectives vis-à-vis de la prise de traitements et englobe les items 5 à 8.

La dernière sous échelle questionne à travers les 2 derniers items, sur la perception d'effets secondaires et les attitudes vis à vis des médicaments psychotropes.

Pour chaque affirmation, les participantes répondent par Oui ou par Non ; codés 0 ou 1 ; plus le score est haut, plus l'adhérence est élevée.

L'échelle MARS peut également être divisée en deux autres catégories : observance intentionnelle et non intentionnelle. L'observance non intentionnelle englobe les deux premiers items : « Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ? » et « Négligez-vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ? ».

L'observance intentionnelle prend en compte les 8 autres items comme « Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade » ou encore « En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade ».

Pour répondre à l'objectif secondaire, différentes variables ont été étudiées tels que :

- *L'évaluation des attitudes vis-à-vis du traitement*

Le *Belief Medecin Questionnaire* (BMQ) est un questionnaire validé en français chez des patients diabétiques ou porteurs du VIH et utilisé chez des personnes présentant des troubles bipolaires (Voir annexe7).

Ce questionnaire, nous a permis de mesurer les attitudes vis-à-vis des traitements. Ce questionnaire est composé de 18 items et comporte deux sous-parties, chacune étant elle-même subdivisée en deux sous-dimensions.

D'une part, la dimension « traitement spécifique » qui s'intéresse aux représentations que les patients ont de leur traitement en ce qui concerne leur nécessité (« Ma santé, aujourd'hui, dépend de mon traitement. », items 1,3,4,7 et 10) et les inquiétudes qu'ils génèrent (« Avoir à prendre un traitement m'inquiète. », items 2,5,6,8 et 9).

D'autre part, la dimension sur la « médecine en général » qui mesure la surconsommation des traitements (« Les médecins utilisent trop de traitements ») et la dangerosité liée aux traitements perçus (« La plupart des traitements provoquent une dépendance »).

Les patientes doivent se positionner sur une échelle de Likert en cinq points allant de « Tout à fait d'accord » à « Pas du tout d'accord ». Plus le score est haut, plus le niveau de croyance est fort.

- L'absence de facteurs de confusion parmi lesquels :

\* La présence d'un épisode thymique. En effet, il a déjà été démontré à de nombreuses reprises dans la littérature que la présence de symptômes notamment dépressifs a tendance à diminuer l'observance. Pour cela, nous avons consulté les comptes rendus du centre expert bipolaire correspondant à l'année de l'inclusion de chaque patiente, afin de constater s'il y avait eu un épisode thymique dans l'année écoulée.

\* Pour évaluer les symptômes anxieux et dépressifs, le jour de l'inclusion, nous avons utilisé l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), voir annexe 8. L'HADS est une échelle validée en français, comprenant 14 items ayant pour objectif de mesurer les symptômes anxieux (e.g. « Je me sens tendu(e) ou énervé(e) ») et dépressifs (e.g. « Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois »).

Son but est de mettre en évidence les liens entre la psychopathologie anxieuse et dépressive et les représentations de la maladie dans les troubles psychiques.

Pour chaque propositions, le patient a quatre possibilités de réponses possibles dont la cotation va de 0 à 3.

La symptomatologie anxieuse et dépressive peut être absente

Pour des scores allant de 0 à 7, la symptomatologie anxiodépressive est absent, pour des scores allant de 8 à 10 elle est incertaine/douteuse en cas de score  $\geq 11$  ; elle est certaine HAS, 2014).

\* Le nombre de traitement de fond et le nombre de traitement total, pouvant influencer l'observance thérapeutique. En effet, les patientes ayant trop de traitements peuvent être réticentes à la prise de médicaments et ne pas être observantes, mais les patientes ayant peu de traitements peuvent avoir tendance à être plus négligentes. Cette variable a été recueillie lors de l'inclusion en demandant à chaque patiente de nous détailler l'ensemble des traitements qui lui sont prescrits.

\* Le temps écoulé depuis l'accouchement, a été recueilli en soustrayant la date de l'inclusion à la date de l'accouchement. Ce paramètre peut également être un facteur de confusion dans la mesure où l'on peut imaginer que les patientes qui arrêtent leur traitement précocement auront tendance à accepter une ré introduction plus ou moins rapide après l'accouchement.

#### **VI.2.4. ANALYSES STATISTIQUES**

Nous avons tout d'abord analysé l'ensemble de nos variables afin de déterminer lesquelles d'entre elles suivaient une loi normale.

Pour les variables suivant une loi normale, nous avons effectué des tests paramétriques en ANOVA.

Pour les variables ne suivant pas une loi normale, nous avons effectué des tests non paramétrique de Kruska Wallis.

Des analyses post hoc de type Bonferroni ont également été effectuées.

Des analyses descriptives de la population ont été effectuées.

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes et de déviation standard pour les variables suivant une loi normale, et sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles pour les variables ne suivant pas une loi normale.

L'objectif principal de notre étude consistait à comparer les moyennes des scores de la MARS totale dans les 3 groupes de patientes (témoin, projet de grossesse et post partum).

Au cours d'objectifs secondaires, nous avons comparé les moyennes des sous scores de la MARS attitudes, comportements et tolérance. Les sous scores de la MARS intentionnelle et non intentionnelle ont également été étudiés.

Pour finir, les inquiétudes et les croyances vis-à-vis des traitements ont été évaluées grâce BMPQ.

L'ensemble des facteurs de confusion, à savoir la présence de symptômes anxieux et dépressifs, le nombre de traitement total et le nombre de traitements de fond ont été analysés en ANOVA.

L'étude du facteur de confusion, épisode dans l'année, a été effectuée grâce au test de Fisher.

Nous avons également vérifié l'absence du dernier facteur confondant potentiel, correspondant à la durée écoulée depuis l'accouchement dans le groupe post partum, en analyse univariée grâce au test non paramétrique de corrélation de Rho de Spearman.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS version 22.

Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité était fixé à  $\alpha = 0.05$ .

## **VI.3. RÉSULTATS**

### **VI.3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION**

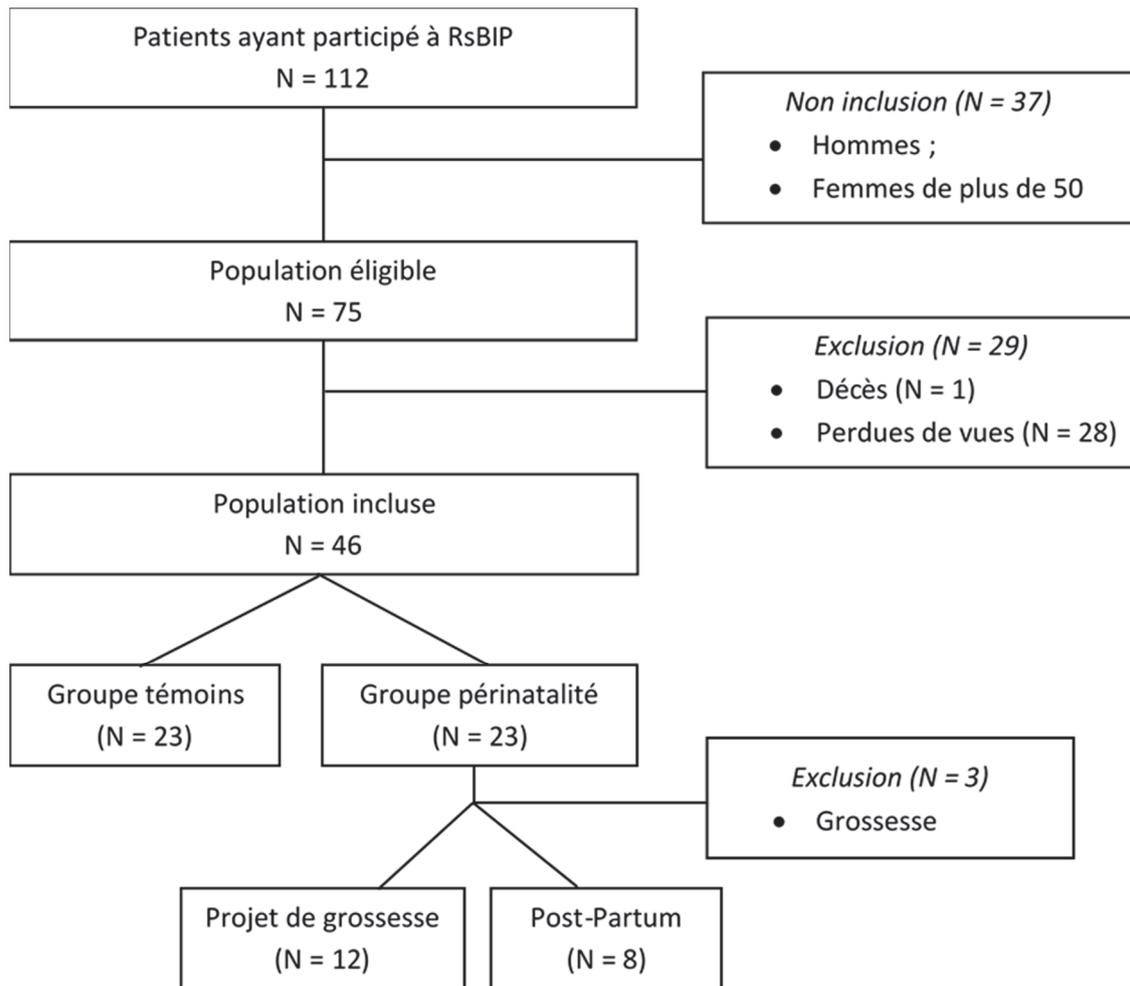
Au total 112 patients ont participé à l'étude RsBiP.

Après exclusion des hommes et des femmes de plus de 50 ans, 75 patientes étaient éligibles à notre étude. Les femmes n'ayant pas répondu à l'ensemble du questionnaire, notamment la partie portant sur les antécédents gynéco obstétricaux, n'ont pas été incluses dans notre étude post hoc. 46 patientes ont donc été incluses dans notre étude, avec 23 patientes dans le groupe « période périnatale » et 23 patientes dans le groupe « témoin », avec un appariement sur l'âge de 1 pour 1.

Le groupe période périnatale a été divisé en 3 sous-groupes : projet de grossesse, grossesse en cours et post-partum datant de moins d'un an.

Le sous-groupe « projet de grossesse » était composé de 12 patientes, le sous-groupe « grossesse en cours » comprenait 3 patientes et 8 patientes faisaient partie du groupe « post-partum ».

Devant la petite taille du sous-groupe grossesse, et la faible représentativité de ce sous-groupe, les 3 patientes enceintes ont finalement été exclues de l'analyse finale.



**Figure 4.** Flow chart

Les caractéristiques de la population sont résumées dans la table 1.

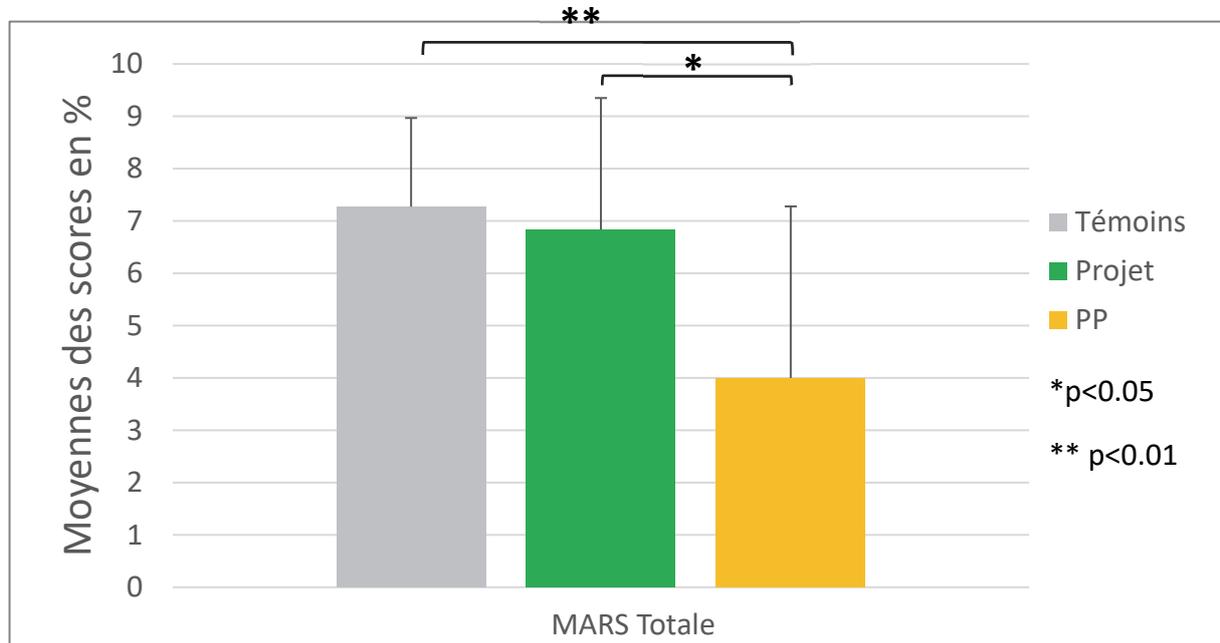
**Table 1.** Caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon d'étude

Variables	Témoins (n =23)	Projet (n = 12)	Post-Partum (n = 8)	Test	Valeur de p
Age, M (DS)	35.09 (7.55)	35.33 (5.21)	35.67 (6.28)	ANOVA F(2, 40) = 0.024	0.976
HADS Anxiété, M (DS)	6.73 (4.78)	5.18 (1.50)	6.04 (2.01)	ANOVA F(2, 40) = 2,170	0.127
HADS (Dépression), M (DS)	4.27 (4.21)	6.42 (3.63)	7.78 (5.85)	ANOVA F(2, 40) = 2, 262	0.117
Nbre TTT de fond, M (DS)	1.64 (0.66)	1.58 (0.79)	1.11 (1.05)	ANOVA F (2, 40) = 1.481	0.239
Nbre TTT total, M (DS)	2.32 (1.43)	2.42 (1.51)	1.89 (1.17)	ANOVA F (2, 40) = 0.409	0.667
Episode dans l'année, %	40.9	58,33	50	Fischer	0.56

D'après nos analyses, les 3 groupes ne diffèrent pas selon l'âge, la composante HADS anxiété, la composante HADS dépression, le nombre de traitement de fond, le nombre de traitement total et la présence d'un épisode thymique dans l'année.

### VI.3.2. ANALYSE DE L'HYPOTHÈSE PRINCIPALE

Nous avons ensuite vérifié notre hypothèse principale ; est-ce que les patientes sont moins observantes au cours de la période périnatale ?



Variable	Témoins (n =23)	Projet (n = 12)	Post-Partum (n = 8)	Test	Valeur de p
MARS Totale, M (DS)	7.27 (1.69)	6.83 (2.51)	4 (3.27)	F (2, 40) = 6.542	<b>0.003</b>

**Figure 5.** Analyse de l'hypothèse principale : Moyenne du score MARS total dans les groupes témoins, projets de grossesse et post-partum.

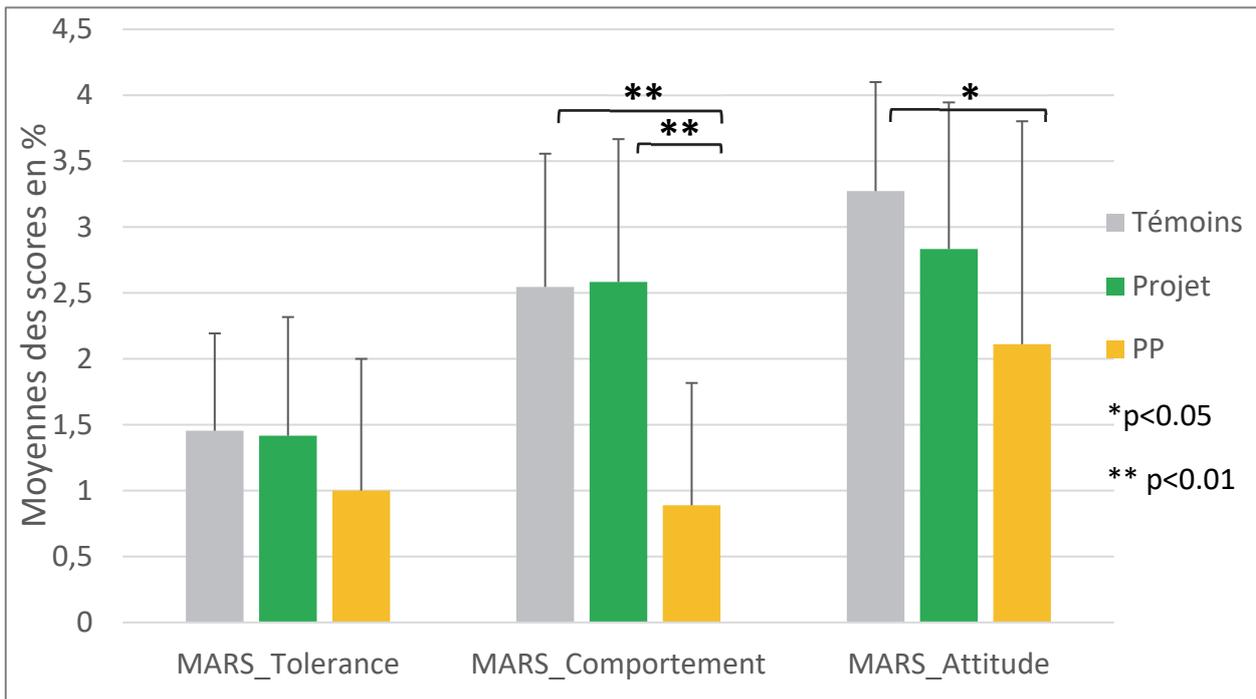
Le score MARS total est significativement différent entre les groupes ( $F(2,40)=6.542$ ,  $p=0.003$ ).

Le score MARS total dans le groupe post-partum ( $M=4$ ,  $DS=3.27$ ) est moins élevé que dans le groupe projet de grossesse ( $M= 6.83$ ,  $DS= 2.51$  ;  $p : 0.026$ ) et que celui du groupe témoin ( $M =7.27$   $DS=1.69$   $p :0.003$ ).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe témoin et le groupe projet de grossesse concernant le score MARS total.

L'analyse de corrélation du facteur de confusion potentiel, « durée du post-partum » n'a retrouvée aucune association significative entre le temps passé depuis l'accouchement jusqu'à l'inclusion et la moyenne de la MARS totale dans le groupe post-partum ( $p=0.383$ ,  $N=8$ ).

### VI.3.3. ANALYSE DES OBJECTIFS SECONDAIRES



Variables	Témoins (n =23)	Projet (n = 12)	Post-Partum (n = 8)	Test	Valeur de p
MARS Tolérance, M (DS)	1.45 (0.73)	1.41 (0.90)	1 (1)	F(2,40) =0.984	0.383
MARS Comportement, M (DS)	2.54 (1.01)	2.58 (1.08)	0.88 (0.92)	F(2,40) =9.625	< 0.001
MARS Attitude, M (DS)	3.27 (0.82)	2.83 (1.11)	2.11 (1.69)	F(2,40) =3.421	0.043

**Figure 6.** Analyse des sous scores de la MARS Tolérance, Attitudes et Comportements dans le groupe témoin, projet de grossesse et post-partum

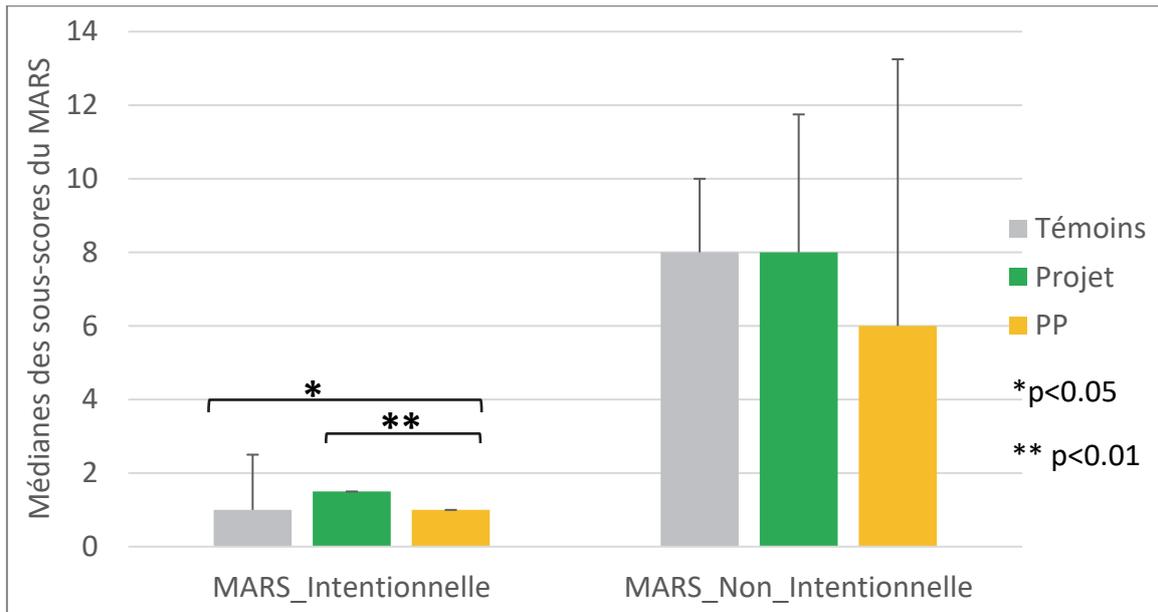
Le sous scores MARS comportement est significativement différent entre les groupes ( $F(2,40)= 9.625, p<0.001$ ), ainsi que le sous score MARS attitudes  $F(2,40)=3.421 p=0.043$ . Il n’y a pas de différence significative entre les groupes sur le sous score MARS tolérance.

Le sous score MARS comportement dans le groupe post-partum ( $M=0.888, DS= 0.927$ ) est moins bon que dans le groupe projet de grossesse ( $M=2.583 DS=1.083 p=0.002$ ) et que dans le groupe témoin ( $M=2.545, DS=1.01, p=0.001$ ).

Aucune différence significative sur le sous score MARS comportement n’a été retrouvée entre le groupe projet de grossesse et le groupe témoin.

Le sous score MARS attitude dans le groupe post-partum ( $M=2.111, DS=1.691$ ) est moins élevé que dans le groupe témoin ( $M=3.272 DS=0.827, p=0.039$ ).

En revanche, il n’y a pas de différence significative entre les groupes post-partum et projet de grossesse, ni entre les groupes projet de grossesse et témoin.



Variables	Témoins (n =23)	Projet (n = 12)	Post-Partum (n = 8)	Test	Valeur de p
<b>MARS Intentionnelle, Med (IQR)</b>	1 (1.5)	1.5 (0)	1 (0)	Test de Kruskal-Wallis H = 9.196	<b>0.010</b>
<b>MARS Non Intentionnelle, Med (IQR)</b>	8 (2)	8 (3.75)	6 (7.25)	Test de Kruskal-Wallis H = 3.537	0.171

**Figure 7.** Analyse des sous scores MARS intentionnelle et non intentionnelle dans les groupes témoin, projet de grossesse et post-partum

La répartition du sous score MARS intentionnelle diffère significativement entre les groupes (H=9.196, p=0.010).

Le sous-score de la MARS intentionnelle est moins bon dans le groupe post partum (M=1, IQR=0) que dans le groupe témoin (M=1 IQR = 1.5 p=0.019) et que dans le groupe projet de grossesse (M=1.5 IQR = 0 p=0.003).

Il n’y a cependant aucune différence significative entre le groupe témoin et le groupe projet de grossesse.

Aucune association significative n’a été retrouvée entre les groupes témoins, projet de grossesse et post partum, concernant le sous score de la MARS non intentionnelle.

A titre exploratoire, nous avons également comparé les médianes des sous scores nécessité et inquiétudes du BMQ chez les 3 groupes de patientes et aucune différence significative n’a été retrouvée.

## **VI.4. DISCUSSION**

Cette étude monocentrique et descriptive est à ce jour, à notre connaissance, la seule étude ayant pour objectif principal de comparer l'observance thérapeutique chez patientes bipolaires au cours de la période périnatale à celle de patientes bipolaires jeunes en âge de procréer et appareillées sur l'âge.

Au cours de ces travaux, il a été démontré que durant le post-partum, l'observance thérapeutique des patientes bipolaires est inférieure à celle des patientes « témoins » et à celles ayant un projet de grossesse. L'observance intentionnelle plus précisément, ainsi que les dimensions liées aux attitudes et comportement sont impactées. Aucune différence significative n'a cependant été retrouvée entre les 3 groupes en ce qui concerne la nécessité ni les inquiétudes liées aux traitements.

Pour rappel, les préjudices liés à un arrêt de traitement dans le post-partum sont nombreux, avec notamment un risque de décompensation thymique 3 fois plus élevé qu'en cas de poursuite du traitement (70).

Nos résultats sont en accord avec les données retrouvées dans la littérature. Il viennent ainsi corroborer ceux de S.C Broeks et al (168), au cours desquels, les auteurs ont étudié l'utilisation des psychotropes chez des patientes bipolaires dans les 12 mois précédant la conception, au cours de la grossesse et dans les 12 mois du post-partum. Au cours de cette étude de cohorte rétrospective menée au Danemark, 336 patientes bipolaires ayant accouché d'un enfant vivant entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1997 et le 31 Décembre 2012, ont été identifiées. Parmi elles, 244 (soit 72.6%) avaient au moins un traitement psychotrope prescrit l'année précédant la conception. Sur ces 244 patientes, 68 d'entre elles (soit 27.9%) ont interrompu leur traitement durant la grossesse, et seules 18 de ces 68 patientes (7.4%) ont ré initié un traitement dans l'année suivant l'accouchement. Parmi les 176 patientes qui avaient poursuivi leur traitement durant la grossesse, 33 d'entre elles (soit 13.5%) l'ont finalement interrompu dans le post-partum. Au total, sur 244 patientes bipolaires recevant un traitement l'année précédant leur grossesse, 68 patientes ont présenté des comportements de mauvaise observance au cours de la grossesse et 83 au cours du post-partum.

De plus au cours de leurs travaux, M Schiff et al (169) se sont donnés pour but d'étudier les conséquences liés à une discontinuation de traitement par Methadone et Buprenorphine chez les patientes consommatrices d'Opioides, l'année suivant leur accouchement. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée au Massachussets entre 2011 et 2014. Un total de 2314 femmes ayant accouché et recevant un traitement par Méthadone ou Buprénorphine ont été incluses dans l'étude. Parmi elles, 45.9 % ont arrêté leur traitement dans le post partum.

Il apparait au cours de notre étude que cette décision de suspendre le traitement au cours du post-partum est un choix délibéré des patientes, non influencé par les croyances ni les inquiétudes envers les thérapeutiques et renvoyant à la définition de l'observance intentionnelle (c'est-à-dire la négligence volontaire de prise de traitement).

L'absence de nécessité perçue ainsi qu'une mauvaise estimation de la balance bénéfice risque et une faible motivation semblent être en cause.

Au cours de leur étude, Consolini et al en 2020 (170) ont appréhendé l'adhésion comme un comportement évoluant selon trois dimensions. Nous retrouvons d'une part la « Capacité » du patient à prendre correctement son traitement (c'est à dire ses capacité physiques et cognitives), puis « l'opportunité » ou le fait d'être dans une situation favorable à la prise d'un traitement et enfin la « Motivation » qui correspond aux représentation et attitudes des patients vis-à-vis des traitements.

D'autres études menées sur le trouble bipolaire ont permis d'identifier qu'un faible niveau de motivation chez les patients constitue un facteur de risque d'arrêt de traitement (49) (57) (58). Ainsi, il semble primordial de renforcer la motivation des patientes au sein de cette période. Pour ce faire, une formation spécialisée des professionnels de santé en termes de psychiatrie périnatale paraît essentielle. En effet, au cours de leurs travaux Byatt et al (171) se sont donnés pour objectif d'identifier les potentiels freins à l'accès d'un traitement pharmacologique au cours de la grossesse chez les patientes bipolaires. Au cours d'entretiens semi dirigés, les patientes ont identifié comme principal facteur limitant l'observance, le manque d'expérience et de connaissances des psychiatres en termes de psychiatrie périnatale. En effet, en raison du manque de formation sur le sujet, ces derniers ne semblent pas en capacité de transmettre aux patientes une information éclairée sur les risques liés à une interruption de traitement.

Une éducation thérapeutique spécifique au cours de cette période permettrait également aux patientes de mieux connaître les risques de décompensation thyroïdienne et autres complications susceptibles de survenir au cours de la grossesse et dans le post-partum et à fortiori en cas d'interruption de traitement.

Une fois sensibilisées quant aux préjudices engendrés par des comportements de non-observance, ces dernières devraient être actrices de la prise en charge et le concept de décision médicale partagée dès le projet de grossesse devrait être privilégié.

Cependant, malgré l'intérêt que confère notre étude, elle présente de nombreuses limites. Tout d'abord, la taille de l'échantillon est faible. En effet, seules 43 sujets ont été retenues pour l'analyse finale. Afin d'obtenir des résultats plus précis, un nombre plus important de sujets serait nécessaire.

De plus, en raison de leur faible représentativité, les patientes enceintes au moment de l'inclusion ont été exclues de l'analyse finale. Or, nous avons démontré que l'observance thérapeutique diminuait dans le post-partum, mais pas dans le groupe de patientes ayant un projet de grossesse. Il serait donc intéressant d'étudier cette donnée au cours de la grossesse. Il existe également un biais de sélection. En effet, au cours de cette étude monocentrique, l'ensemble des patientes ont été recruté au sein d'un centre spécialisé, ce qui limite la généralisation des résultats. Il serait judicieux de réaliser une nouvelle étude au sein d'une population plus large, en prenant notamment en compte les patientes recrutées au sein des services de maternité.

Pour finir, notre étude comporte un biais d'évaluation ou de mémorisation. En effet, même si les échelles d'auto-évaluation utilisées, à savoir, la MARS et le BMQ sont des instruments standardisés et validés, ils demeurent néanmoins des outils de mesure subjectifs. De ce fait, la qualité de leur remplissage dépend à la fois de la capacité du sujet à dépeindre de manière adéquate son état et son comportement, mais aussi de sa motivation.

Ainsi, même si au cours de notre étude, nous avons en partie confirmé notre hypothèse principale, à savoir, que l'observance thérapeutique diminue au cours du post-partum, nous ne sommes pas en mesure de savoir à quel moment ce phénomène se produit.

Pour se faire, une étude plus large avec un design prospectif permettant de suivre des femmes bipolaires dès leur projet de grossesse et jusqu'à l'année suivant leur accouchement serait nécessaire. L'efficacité d'une éducation thérapeutique spécifique pourrait également faire l'objet d'une étude ultérieure, afin d'étudier l'impact que pourrait avoir de cette dernière sur la motivation des patientes.

## VII. CONCLUSION

---

Afin de garantir une prise en charge de qualité des patientes bipolaires au cours de la période périnatale, l'étude des comportements d'observance au sein de cette population est d'un grand intérêt.

En effet, le trouble bipolaire fait partie des maladies chroniques les plus invalidantes au plan mondial, dont le pronostic dépend en grande partie de la qualité de l'observance thérapeutique.

Même s'il a été communément admis que les patients bipolaires présentent fréquemment des comportements de non-observance, celui-ci n'avait jamais été étudié auparavant au sein d'une population particulièrement à risque, à savoir au cours de la période périnatale.

Nous avons démontré au cours de notre étude que l'observance thérapeutique et particulièrement l'observance intentionnelle et ses composantes en lien avec les attitudes et les comportements est inférieure au cours du post-partum, à celle présentée au cours d'un projet de grossesse ou en dehors de la période périnatale. En revanche, aucune augmentation des inquiétudes perçues vis-à-vis des traitements n'a été retrouvée.

Le comportement de non-observance apparaît donc comme une décision prise volontairement par les patientes d'interrompre leur traitement. Ainsi la transmission d'une information de qualité envers les risques de décompensations et nombreux autres préjudices (complications obstétricales, altération du lien mère enfant et conséquences sur le développement ultérieur de l'enfant) semble primordial. A cela s'ajoute le dépistage d'interrogations pouvant survenir spécifiquement au cours de cette période, avec d'une part les effets secondaires potentiels telle qu'une sédation invalidante et d'autre part la peur du passage du traitement dans le lait maternel en cas d'allaitement.

Ainsi, afin d'améliorer la qualité de l'observance thérapeutique au sein de cette population dont la vulnérabilité n'est plus à démontrer, différentes pistes peuvent être proposées.

Tout d'abord, afin d'être en mesure de délivrer une information éclairée aux patientes, les psychiatres devraient bénéficier d'une formation en psychiatrie périnatale. En effet, l'absence de consensus à propos de la prise en charge pharmacologique des patientes au cours de cette période soulève de nombreuses questions de la part des professionnels de santé. Il est ainsi légitime que les patientes aient une mauvaise estimation de la balance bénéfice risque vis-à-vis de leur traitement. D'autre part, afin de renforcer leur motivation, ces dernières devraient bénéficier d'un programme d'éducation spécifique, leur permettant de mieux appréhender cette période de vulnérabilité.

Pour finir, de manière à favoriser la qualité de l'alliance thérapeutique, il paraît essentiel de privilégier une décision médicale partagée, impliquant ainsi les patientes dans le processus de soins, et ce dès le projet de grossesse.

## VIII. ANNEXES

---

### **Annexe 1 : Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode maniaque.**

A. Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout au long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) :

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuites des idées ou sensation subjective que les idées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, conduites sexuelles inconséquentes, investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale généralisée.

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour poser le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

## **Annexe 2 : Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode hypomaniaque**

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif :

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuites des idées ou sensation subjective que les idées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, conduites sexuelles inconséquentes, investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicaments).

### **Annexe 3 : Critères diagnostiques DSM-5 d'un épisode dépressif caractérisé.**

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex : pleure ou est au bord des larmes). NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
- 2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois, excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence d'augmentation du poids attendue.
- 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.
- 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

## Annexe 4 : Boîte à outils sur le trouble bipolaire et périnatalité (Belzeaux et al, 2019)

### ABOUT RELAPSE

- Risk of relapse is high during pregnancy (>20%) and very high after delivery (>35%)
- Relapse could be severe during post-partum (>15%)
- To maintain a mood stabilizer reduce significantly the risk of relapse
- When stopping medication during pregnancy, relapse may occur within 2 months
- Rapid discontinuation (i.e. 15 days) is associated with very early relapse (50% within 2 weeks)
- Patients who stop medication during pregnancy are at risk to be untreated during the post-partum period
- Prescription of antidepressant alone during pregnancy may be associated with higher risk of relapse
- Sleep disturbance during post-partum may be a risk factor of relapse
- Suicide risk may increase during pregnancy and post-partum period
- Relapse or psychiatric symptoms may be associated with fetal growth restriction

### ABOUT DELIVERY AND PAEDIATRIC OUTCOMES

- Delivery complication may be more frequent during BD (preterm, caesarian rate, non-spontaneous start to delivery)
- Mood stabilizers are not the sole reason for increased risk of adverse pregnancy and birth outcome
- Patient with untreated BD may have great risk of small for gestational age infants
- Patients with atypical antipsychotic may have higher risk of gestational diabetes
- All new-born from patient treated before delivery needs to be evaluated by a paediatrist due to increased risk of hypotonia, sedation, side effects and/or toxic effects of mood stabilizers in child)

### ABOUT CONGENITAL MALFORMATION

- Literature confirmed higher risk of congenital malformation for valproate and carbamazepine
- Literature demonstrated divergent results for lamotrigine and lithium
- Lithium could be considered safe when prescribed at lower dosage (i.e. < 900 mg/day) but cardio-fetal ultrasound is required
- A potential dose dependent higher risk of has been described for lamotrigine
- Dopamine antagonist/partial agonists could be considered safe but they should be used with caution considering possible risk of excess weight gain and gestational diabetes (i.e. for olanzapine)
- Risk of congenital malformation may occur early during pregnancy (i.e. for lithium since day 21)

### ABOUT CHILD DEVELOPMENT

- No significant difference has been described for attachment strategy nor psycho-motor development

## Annexe 5 : Arbre décisionnel prise en charge d'un trouble bipolaire et période périnatale (Belzeaux et al, 2019)

### OVERALL TREATMENT RECOMMENDATIONS DURING PERINATAL PERIOD FOR BIPOLAR DISORDER

- Collaborative and intensive care including psychiatrist, child psychiatrist, pediatrician, gynecologist, midwife including referral to high risk clinic
- Exhaustive analysis of all comorbidity (somatic, psychiatric, addiction) and specific treatment if possible
- Involvement of family members
- Education about BD and specific risk during perinatal period
- Avoid antidepressant alone
- Psychotherapy according specific needs of patient
- All measures to prevent fetal growth restriction and delivery complications
- Folates 5mg/day
- Limit mother stress and sleep restriction
- Support maternal new-born bonding



### IF CONTINUATION

- Monotherapy if possible
- Lower dosage if possible
- Better risk/benefice balance according to efficacy on relapse prevention and risk of congenital malformation
- Dosage adaptation during pregnancy (e.g. increase lithium and lamotrigine during 3<sup>rd</sup> trimester)
- Prepare and make choice according to breastfeeding project or not
- Specific follow-up (e.g. cardiotetal ultrasound if lithium)
- Delivery: lower dose 1 week before and discontinuation when labor start (e.g. lithium)

### IF DISCONTINUATION

- As far as possible, avoid rapid discontinuation (<15 days)
- Attentive follow-up of mood symptoms
- Management plan in case of relapse (which treatment if needed according to the term)
- Management plan after delivery or when stop breastfeeding to reintroduce a preventive strategy

## Annexe 6 : Echelle Medication Adherence Rating Scale (MARS)

### MARS

#### The Medication Adherence Rating Scale

Ce questionnaire consiste à mieux comprendre les difficultés liées à la prise de médicament. Votre aide nous sera précieuse pour mieux vous aider et améliorer, nous l'espérons, les résultats thérapeutiques.

Veillez s'il vous plaît répondre à l'ensemble des questions en cochant la réponse qui correspond le mieux à votre comportement ou attitude vis à vis du traitement que vous prenez sur la semaine qui vient de s'écouler.

OUI NON

	OUI	NON
[1] Vous est-il parfois arrivé d'oublier de prendre vos médicaments ?		
[2] Négligez vous parfois l'heure de prise d'un de vos médicaments ?		
[3] Lorsque vous vous sentez mieux, interrompez vous parfois votre traitement ?		
[4] Vous est il arrivé d'arrêter le traitement parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant?		
[5] Je ne prends les médicaments que lorsque je me sens malade.		
[6] Ce n'est pas naturel pour mon corps et mon esprit d'être équilibré par des médicaments.		
[7] Mes idées sont plus claires avec les médicaments.		
[8] En continuant à prendre les médicaments, je peux éviter de tomber à nouveau malade.		
[9] Avec les médicaments, je me sens bizarre, comme un « zombie ».		
[10] Les médicaments me rendent lourd (e) et fatigué (e).		

## Annexe 7 : Echelle Belief Medicine Questionnaire

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos du traitement que vous prenez. Veuillez s'il vous plaît indiquer votre avis en cochant la case appropriée.					
	Fortement en désaccord	En désaccord	Incertain	D'accord	Tout à fait d'accord
1. Ma santé, aujourd'hui, dépend de mon traitement.					
2. Avoir à prendre un traitement m'inquiète.					
3. Ma vie serait impossible sans mon traitement.					
4. Sans mon traitement, je serais très malade.					
5. Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.					
6. Mon traitement est un mystère pour moi.					
7. Ma santé future dépend de mon traitement.					
8. Mon traitement perturbe ma vie.					
9. Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant(e) de mon traitement.					
10. Mon traitement empêche mon état d'empirer.					
11. Les médecins utilisent trop de traitements.					
12. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
13. La plupart des traitements provoquent une dépendance.					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.					
15. Les traitements font plus de mal que de bien.					
16. Tous les traitements sont des poisons.					
17. Les médecins accordent trop de confiance aux traitements.					
18. Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de traitements.					

## Annexe 8 : Echelle Hospital Anxiety and Depression Scale

<p><b>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La plupart du temps 3</li> <li>- Souvent 2</li> <li>- De temps en temps 1</li> <li>- Jamais 0</li> </ul>	<p><b>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jamais 0</li> <li>- Parfois 1</li> <li>- Assez souvent 2</li> <li>- Très souvent 3</li> </ul>
<p><b>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oui, tout autant 0</li> <li>- Pas autant 1</li> <li>- Un peu seulement 2</li> <li>- Presque plus 3</li> </ul>	<p><b>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus du tout 3</li> <li>- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2</li> <li>- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1</li> <li>- J'y prête autant d'attention que par le passé 0</li> </ul>
<p><b>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oui, très nettement 3</li> <li>- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2</li> <li>- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1</li> <li>- Pas du tout 0</li> </ul>	<p><b>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oui, c'est tout à fait le cas 3</li> <li>- Un peu 2</li> <li>- Pas tellement 1</li> <li>- Pas du tout 0</li> </ul>
<p><b>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autant que par le passé 0</li> <li>- Plus autant qu'avant 1</li> <li>- Vraiment moins qu'avant 2</li> <li>- Plus du tout 3</li> </ul>	<p><b>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autant qu'avant 0</li> <li>- Un peu moins qu'avant 1</li> <li>- Bien moins qu'avant 2</li> <li>- Presque jamais 3</li> </ul>
<p><b>5. Je me fais du souci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Très souvent 3</li> <li>- Assez souvent 2</li> <li>- Occasionnellement 1</li> <li>- Très occasionnellement 0</li> </ul>	<p><b>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vraiment très souvent 3</li> <li>- Assez souvent 2</li> <li>- Pas très souvent 1</li> <li>- Jamais 0</li> </ul>
<p><b>6. Je suis de bonne humeur</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jamais 3</li> <li>- Rarement 2</li> <li>- Assez souvent 1</li> <li>- La plupart du temps 0</li> </ul>	<p><b>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Souvent 0</li> <li>- Parfois 1</li> <li>- Rarement 2</li> <li>- Très rarement 3</li> </ul>
<p><b>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oui, quoi qu'il arrive 0</li> <li>- Oui, en général 1</li> <li>- Rarement 2</li> <li>- Jamais 3</li> </ul>	
<p><b>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presque toujours 3</li> <li>- Très souvent 2</li> <li>- Parfois 1</li> <li>- Jamais 0</li> </ul>	

## IX. BIBLIOGRAPHIE

---

1. Iria Grande, Michael Berk Bipolar disorder Lancet 2016
2. Malgat R. Chapitre 33. Maladie maniaco-dépressive et « spectre bipolaire » Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. Presses Universitaires de France; 2012
3. J-D Guelfi. De la Manie-mélancolie à la maniaco dépression et au trouble bipolaire - Journal Français de Psychiatrie-2015/2 n°42 (pages 24 à 33)
4. Falret JP. Leçons Cliniques de Médecine Mentale faites à l'Hospice et la Salpêtrière. Baillière; 1854. 308 p.
5. Azorin JM, Kaladjian A, Besnier N, Adida M, Hantouche EG, Lancrenon S, et al. "Folie circulaire" vs "Folie à double forme": Contribution from a French national study. Eur Psychiatry. sept 2011;26(6):375-80
6. Crocq MA. 1. Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires : historique du concept. Les troubles bipolaires. Lavoisier; 2014
7. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver psychosen: Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Springer-Verlag; 1966
8. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21(9):655-679. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
9. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 1-3 : 1-1
10. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2011;68(3):241-51.
11. Diflorio A, Jones I. Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*. 1 oct 2010;22(5):437-52.
12. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. 2015;17(2):184-193. doi:10.1111/bdi.12242
13. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011;41(1):33-40. doi:10.1017/S0033291710000 84X
14. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48-58.

15. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-Caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord.* 2017;19(2):84-96.
16. Henikoff S, Matzke MA. Exploring and explaining epigenetic effects. *Trends Genet.* 1 août 1997;13(8):293-5.
17. Geoffroy PA, Guetta M, Étain B. La génétique en psychiatrie : aspects fondamentaux. *Inf Psychiatr.* 2016;92(4):305-15
18. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder : a review. *Psychiatr Serv*, 2009, 60 : 147-156.
19. Sauvanaud F, Kebir O, Vlasie M, Doste V, Amado I, Krebs MO. Bénéfice d'un programme d'éducation thérapeutique agréé sur la qualité de vie et le bien-être psychologique de sujets souffrant de schizophrénie. *L'Encéphale.* 1 mai 2017;43(3):235-40.
20. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 21 nov 1990;264(19):2511-8.
21. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients : data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2004, 161 : 2222-2229.
22. Fan AH, Hassell J. Bipolar Disorder and Comorbid Personality Psychopathology: A Review of the Literature. *J Clin Psychiatry.* 30 nov 2008;69(11):1957.
23. McElroy SL, Frye MA, Helleman G, Altshuler L, Leverich GS, Suppes T, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1 févr 2011;128(3):191-8.
24. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res.* 29 nov 1995;59(1):57-64.
25. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and Attempted Suicide in Bipolar Disorder: A Systematic Review of Risk Factors. *J Clin Psychiatry.* 15 juin 2005;66(6):20375.
26. 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.
27. Sportiche S, Delavest M, Lépine JP. 33. Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire. In: *Les troubles bipolaires.* Cachan: Lavoisier; 2014. p. 251-6.
28. Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, Sarró S, Bonnín MC, Goikolea JM, et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* févr 2015;206(2):136-44.
29. Berk M Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *J Neuropsychopharmacol.* 2009; 12: 441-445.

30. McMorris BJ, Downs KE, Panish JM, Dirani R. Workplace productivity, employment issues, and resource utilization in patients with bipolar I disorder. *J Med Econ.* 1 mars 2010;13(1):23-32.
31. Parker GB, Graham RK, Tavella G. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the management of bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(6):515-526. doi:10.1111/acps.12717
32. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(3):192-211. doi:10.1177/0004867412437346
33. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, Abbar M, Lancrenon S, Llorca P-M. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *L'Encéphale.* 2015;41(1):93-102. doi:10.1016/j.encep.2014.11.002
34. Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al. Prise en charge thérapeutique des patients présentant un trouble bipolaire en France et en Europe : étude multinationale longitudinale WAVE-bd. *L'Encéphale.* 1 oct 2014;40(5):392-400.
35. Llorca PM, Camus V, Courtet P, Gourion D, Lukasiewicz M, Coulomb S. Caractéristiques et modalités de prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire en France : enquête MONTRA. *L'Encéphale.* 1 juin 2013;39(3):212-23.
36. Frank E. *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy.* Guilford Press; 2007. 226 p.
37. Steardo L, Luciano M, Sampogna G, Zinno F, Saviano P, Staltari F, et al. Efficacy of the interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) in patients with bipolar disorder: results from a real-world, controlled trial. *Ann Gen Psychiatry.* 9 mars 2020;19:15.
38. Bottai T, Biloa-Tang M, Christophe S, Dupuy C, Jacquesy L, Kochman F, et al. [Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)]. *L'Encephale.* déc 2010;36 Suppl 6:S206-217.
39. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 4 mai 2017;12(5):e0176849.
40. Mirabel-Sarron C, Siobud-Dorocant E, Cheour-Ellouz M, Kadri N, Guelfi JD. Apport des thérapies comportementales et cognitives dans les troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2006;164(4):341-8.
41. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high fat diet. *Physiol Behav.* 1 juill 2017;176:139-48.
42. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2015;17(4):349-362. doi:10.1111/bdi.12287
43. Sarradon-Eck A. Le sens de l'observance. *Ethnographie des pratiques médicamenteuses de personnes hypertendues.* *Sci Soc Santé.* 2007;25(2):5-36.

44. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2012;73(5):691-705.
45. Wroe AL. Intentional and Unintentional Nonadherence: A Study of Decision Making. *J Behav Med.* 1 août 2002;25(4):355-72.
46. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: A comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *J Nurs Stud.* 1 nov 2007;44(8):1468-77.
47. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence.* 3 mars 2017;11:449-68.
48. Levin JB, Krivenko A, Howland M, Schlachet R, Sajatovic M. Medication Adherence in Patients with Bipolar Disorder: A Comprehensive Review. *CNS Drugs.* 1 sept 2016;30(9):819-35.
49. González-Pinto A, Reed C, Novick D, Bertsch J, Haro JM. Assessment of Medication Adherence in a Cohort of Patients with Bipolar Disorder. *Pharmacopsychiatry.* nov 2010;43(07):263-70.
50. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol.* août 2016;36(4):355-71.
51. Zeber JE, Copeland LA, Good CB, Fine MJ, Bauer MS, Kilbourne AM. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1 avr 2008;107(1):53-62.
52. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R. Treatment Adherence With Lithium and Anticonvulsant Medications Among Patients With Bipolar Disorder. *Psychiatr Serv.* juin 2007;58(6):855-63.
53. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006;8(3):232-41.
54. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2008;23(2):95-105.
55. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Association Between Therapeutic Alliance, Care Satisfaction, and Pharmacological Adherence in Bipolar Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2013;33(3):10.1097/JCP.0b013e3182900c6f.
56. Correard N, Consoloni JL, Belzeaux R, Fakra E, Adida M, Azorin JM. Peut-on évaluer l'efficacité des psychothérapies à l'aide d'un essai clinique ? *L'Encéphale.* 1 déc 2016;42(6, Supplement): S60-4.
57. Sajatovic M, Blow FC, Kales HC, Valenstein M, Ganoczy D, Ignacio RV. Age comparison of treatment adherence with antipsychotic medications among individuals with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(10):992-998. doi:10.1002/gps.1777.
58. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Aguado J, Kraemer S, Haro JM. Relationship of insight with medication adherence and the impact on outcomes in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results from a 1-year European outpatient observational study. *BMC Psychiatry.* 5 août 2015;15:189.

59. Belzeaux R, Correard N, Boyer L, Etain B, Loftus J, Bellivier F, et al. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord.* 1 déc 2013;151(3):1009-15.
60. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders: Treatment nonadherence. in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2002;105(3):164-172. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x
61. Abdullah-Koolmees H, Gardarsdottir H, Minnema LA, Elmi K, Stoker LJ, Vuyk J, et al. Predicting rehospitalization in patients treated with antipsychotics: a prospective observational study. *Ther Adv Psychopharmacol.* 1 août 2018;8(8):213-29.
62. OMS. Périnatalité - Ministère des Solidarités et de la Santé 2012
63. P.C. Racamier, C. Sens, L. Carretier. *La mère, l'enfant dans les psychoses du post-partum. Evolution psychiatrique, XXVI.* 1961, pp. 525-570.
64. Bydlowski Monique. *Je rêve un enfant : l'expérience intérieure de la maternité, Odile Jacob.* 2010, 185p.
65. Power RA, Kyaga S, Usher R, MacCabe JH et al, Fecundity of Patients With Schizophrenia, Autism, Bipolar Disorder, Depression, Anorexia Nervosa, or Substance Abuse vs Their Unaffected Siblings | Autism Spectrum Disorders | JAMA Psychiatry. 2013 Jan; 70 (1):22-30.
66. Grover S, Nehra R, Thakur A. Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Ind Psychiatry J.* 2017;26(2):114-20.
67. Dolman C, Jones I, Howard LM. Pre-conception to parenting: a systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature on motherhood for women with severe mental illness. *Arch Womens Ment Health.* 1 juin 2013;16(3):173-96.
68. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of Mood Disorders in 2,252 Pregnancies and Postpartum Periods. *Am J Psychiatry.* 1 nov 2011;168(11):1179-85.
69. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of Recurrence in Women With Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. *Am J Psychiatry.* 1 déc 2007;164(12):1817-24
70. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 1 févr 2016;173(2):117-27
71. Okagbue HI, Adamu PI, Bishop SA, Oguntunde PE, Opanuga AA, Akhmetshin EM. Systematic Review of Prevalence of Antepartum Depression during the Trimesters of Pregnancy. *Open Access Maced J Med Sci.* 14 mai 2019;7(9):1555-60.
72. Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ.* 4 août 2001;323(7307):257-60.
73. Vacheron MN, Dugravier R, Tessier V, Deneux-tharaux C. Suicide maternel périnatal : comment prévenir ? *L'Encéphale.* mars 2022;S0013700622000446.

74. Marcus SM, Heringhausen JE. Depression in Childbearing Women: When Depression Complicates Pregnancy. *Prim Care*. mars 2009;36(1):151-ix.
75. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. 552
76. *Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. 2010 Infant Behav Dev 33:1F6*
77. Marengo E, Martino DJ, Igoa A, Scápola M, Fassi G, Baamonde MU, et al. Unplanned pregnancies and reproductive health among women with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1 juin 2015;178:201-5.
78. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 28 oct 2016;16(1):331.
79. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 8 nov 2012;345:e7085.
80. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and Predictors of Readmission for a Mental Disorder During the Postpartum Period. *Arch Gen Psychiatry*. 1 févr 2009;66(2):189-95.
81. Khan M, Sharma V. Post-partum depressive episodes and bipolar disorder. *The Lancet*. févr 2015;385(9970):771-2.
82. Curtis V. Women are not the same as men: specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(s1):16-24.
83. Guedeney A, Bungener C, Widlöcher D. [Post-partum blues: a critical review of the literature]. *Psychiatr Infant*. 1993;36(1):329-54.
84. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9(1):379-407.
85. O'hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry*. 1 janv 1996;8(1):37-54
86. Gm M, Bn F, Z I, N J, M S, Rj L, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2 août 2016;61(9):588-603.
87. *Gaillard A, LeStrat Y., Mandelbrot L., Keita H., Dubertret C. Predictors of postpartum depression: prospective study of women followed during pregnancy and postpartum. Psychiatry Research 2014 ; 215: 341-346*
88. Oppo A, Mauri M, Ramacciotti D, Camilleri V, Banti S, Borri C, et al. Risk factors for postpartum depression: the role of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R). *Arch Womens Ment Health*. 5 mai 2009;12(4):239.

89. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 1 janv 2021;55(1):7-117.
90. Stewart DE. Depression during Pregnancy. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1605-11.
91. Tebeka S, Godin O, Mazer N, Bellivier F, Courtet P, Etain B, et al. Clinical characteristics of bipolar disorders with postpartum depressive onset. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 avr 2021;107:110225.
92. Florio AD, Munk-Olsen T, Bergink V. The birth of a psychiatric orphan disorder: postpartum psychosis. *Lancet Psychiatry*. juin 2016;3(6):502.
93. McEvoy K. Chapter 10 - Clinical phenotypes of postpartum psychosis. In: Payne JL, Osborne LM, éditeurs. *Biomarkers of Postpartum Psychiatric Disorders*. Academic Press; 2020. p. 137-47.
94. Heron J, McGuinness M, Blackmore ER, Craddock N, Jones I. Early postpartum symptoms in puerperal psychosis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(3):348-53.
95. Cailliez P. *Psychose du post-partum : les enjeux actuels*. [Université Paris Val-de-Marne Faculté de Médecine de Créteil]; 2008.
96. Sharma V, Bergink V, Berk M, Chandra PS, Munk-Olsen T, Viguera AC, et al. Childbirth and prevention of bipolar disorder: an opportunity for change. *Lancet Psychiatry*. sept 2019;6(9):786-92
97. Munk-Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord*. 2014;16(3):300-7.
98. Marsh W, Viguera A. Bipolar Disorder Through Pregnancy and Postpartum. *Psychiatr Ann*. mai 2012;42(5):184-9.
99. Lasica PA, Glangeaud-Freudenthal NMC, Falissard B, Sutter-Dallay AL, Gressier F. Bipolar disorder in the postpartum period: the impact of a prenatal mood episode on maternal improvement at postpartum discharge after joint inpatient hospitalization. *Arch Womens Ment Health* 18 oct 2021
100. Harlow BL, Vitonis AF, Sparen P, Cnattingius S, Joffe H, Hultman CM. Incidence of Hospitalization for Postpartum Psychotic and Bipolar Episodes in Women With and Without Prior Prepregnancy or Prenatal Psychiatric Hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 2007;64(1):42-8.
101. Vacheron MN, Beguier I, Boileau B, Cassagnes S, Cointot M, *Maternité et psychiatrie Larivoisier* 2015
102. Forray A, Foster D. Substance use in the perinatal period. *Curr Psychiatry Rep*. nov 2015;17(11):91.
103. Mongan D, Lynch J, Hanna D, Shannon C, Hamilton S, Potter C, et al. Prevalence of self-reported mental disorders in pregnancy and associations with adverse neonatal outcomes: a population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 8 nov 2019;19:412.

104. Orsolini L, Valchera A, Vecchiotti R, Tomasetti C, Lasevoli F, Fornaro M, et al. Suicide during Perinatal Period: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Correlates. *Front Psychiatry*. 2016;7:138.
105. Moreau E. Suicide et périnatalité. 25 sept 2020;158.
106. Khalifeh H, Hunt IM, Appleby L, Howard LM. Suicide in perinatal and non-perinatal women in contact with psychiatric services: 15 year findings from a UK national inquiry. *Lancet Psychiatry*. 1 mars 2016;3(3):233-42.
107. Lysell H, Dahlin M, Viktorin A, Ljungberg E, D’Onofrio BM, Dickman P, et al. Maternal suicide – Register based study of all suicides occurring after delivery in Sweden 1974–2009. *PLoS ONE*. 5 janv 2018;13(1):e0190133.
108. Johannsen BMW, Larsen JT, Laursen TM, Bergink V, Meltzer-Brody S, Munk-Olsen T. All-Cause Mortality in Women With Severe Postpartum Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 1 juin 2016;173(6):635-42.
109. Grigoriadis S, Wilton AS, Kurdyak PA, Rhodes AE, VonderPorten EH, Levitt A, et al. Perinatal suicide in Ontario, Canada: a 15-year population-based study. *CMAJ Can Med Assoc J*. 28 août 2017;189(34):E1085-92.
110. Gelaye B, Addae G, Neway B, Larrabure-Torrealva GT, Qiu C, Stoner L, et al. Poor Sleep Quality, Antepartum Depression and Suicidal Ideation among Pregnant Women. *J Affect Disord*. févr 2017;209:195-200.
111. Gennette S, Valarmov A, Eason R C. Pregnancy outcomes in underweight versus ideal weight women at time of delivery. *33 F Obst Gynecol*. 2017;19:412.
112. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, Delivery, and Neonatal Complications in a Population Cohort of Women With Schizophrenia and Major Affective Disorders. *Am J Psychiatry*. janv 2005;162(1):79-91.
113. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
114. Khalifeh H, Brauer R, Toulmin H, Howard LM. Perinatal mental health: What every neonatologist should know. *Early Hum Dev*. 1 nov 2015;91(11):649-53.
115. Mei-Dan E, Ray JG, Vigod SN. Perinatal outcomes among women with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1 mars 2015;212(3):367.e1-367.e8.
116. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 15 avr 2014;348:g2301.
117. Heron J, McGuinness M, Robertson E The Nature of the Child’s Tie to his Mother *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* (348-353) 2008
118. Wang Z, Chan AYL, Coghill D, Ip P, Lau WCY, Simonoff E, et al. Association Between Prenatal Exposure to Antipsychotics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age. *JAMA Intern Med*. 16 août 2021;e214571.

119. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of Mental Illness in Offspring of Parents With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Family High-Risk Studies. *Schizophr Bull.* janv 2014;40(1):28-38.
120. OMS allaitement. Mai 2001
121. Collège National des Pédiatres Universitaires 2021
122. Rodriguez N, Tun HM, Field CJ, Mandhane PJ, Scott JA, Kozyrskyj AL. Prenatal Depression, Breastfeeding, and Infant Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 30 juill 2021;12:664257.
123. Stowe ZN. The Use of Mood Stabilizers During Breastfeeding. *J Clin Psychiatry.* :7.
124. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 oct 2016;26(10):1562-78.
125. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. *Am J Psychiatry.* janv 2020;177(1):76-92.
126. Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, Hillegers MHJ, Hoogendijk WJG, Kushner SA, et al. Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(9):1209-30.
127. Provencher H, Keyes CLM. Une conception élargie du rétablissement. *Inf Psychiatr.* 2010;86(7):579-89.
128. CRAT. Etat des connaissances sur le Lithium au cours de la grossesse et de l'allaitement
129. Tunnessen WW, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: A commentary. *J Pediatr.* 1 oct 1972;81(4):804-7.
130. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in Breast Milk and Nursing Infants: Clinical Implications. *Am J Psychiatry.* févr 2007;164(2):342-5.
131. Bogen DL, Sit D, Genovese A, Wisner KL. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health.* févr 2012;15(1):69-72.
132. ANSM - Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2018 Juin
133. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder: *The World Journal of Biological Psychiatry: Vol 14, No*
134. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 1 juill 2011;96(7):643-7.

135. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D et al, Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism | Autism Spectrum Disorders JAMA, 2013 Apr
136. CRAT. Etat des connaissances sur l'acide valproïque. 2019 [cité 4 mai 2022].
137. CRAT. Etat des connaissances sur la Carbamazépine. 2020 [cité 4 mai 2022].
138. Froescher W, Eichelbaum M, Niesen M, Dietrich K, Rausch P. Carbamazepine levels in breast milk. *Ther Drug Monit.* 1 janv 1984;6(3):266-71.
139. Brent NB, Wisner KI et al Fluoxetine and Carbamazepine Concentrations in a Nursing Mother/Infant Pair –Clinicla pediatrics, 1998
140. CRAT. Etat des connaissances sur la Lamotrigine. 2019 [cité 4 mai 2022]
141. HAS LAMICATL Avis de la comission de transparence 26 Juin 2019
142. Belzeaux R, Sanguinetti C, Murru A, Verdolini N, Pacchiarotti I, Hidalgo-Mazzei D, et al. Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother.* oct 2019;20(14):1731-41.
143. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, et al. Lamotrigine in Breast Milk and Nursing Infants: Determination of Exposure. *Pediatrics.* juill 2008;122(1):e223-31.
144. Wisner KL, Jeong H, Chambers C. Pregnant Women Get Sick—Sick Women Get Pregnant. *JAMA Psychiatry.* 1 sept 2016;73(9):901-3.
145. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy Outcome of Women Using Atypical Antipsychotic Drugs: A Prospective Comparative Study. *J Clin Psychiatry.* 15 avr 2005;66(4):15213.
146. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders - Gin S Malhi, Darryl Bassett, Philip Boyce, Richard Bryant, Paul B Fitzgerald, Kristina Fritz, Malcolm Hopwood, Bill Lyndon, Roger Mulder, Greg Murray, Richard Porter, Ajeet B Singh, 2015
147. CRAT. Etat des connaissances sur l'Olanzapine Avril 2022 [cité 27 mai 2022].
148. Nordeng H, Gjerdalen G, Brede WR, Michelsen LS, Spigset O. Transfer of Aripiprazole to Breast Milk: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2014;34(2):272-5.
149. CRAT. Etat des connaissances sur l'Aripiprazole Avril 2022 [cité 27 mai 2022].
150. Vacheron MN, Mintz AS. Quelle information donner à une femme souffrant de troubles psychotiques ou de troubles bipolaires avant la naissance d'un enfant ? *PSN.* 1 mai 2011;9(2):86-94.
151. HAS Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses Recommandation de bonne pratique - HAS 20 déc. 2018.

152. Lowenhoff C, Appleton Jv, Davison-Fisher J, Pike N et al Overview | Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance | Guidance | NICE Journal of health visiting-2017 Jun
153. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 10 déc 2016;20(2):180-95.
154. DGS Anne M. Périnatalité - Ministère des Solidarités et de la Santé 2021 Décembre
155. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* juin 2016;30(6):495-553.
156. Bauer AE, Maegbaek ML, Liu X, Wray NR, Sullivan PF, Miller WC, et al. Familiality of psychiatric disorders and risk of postpartum psychiatric episodes: A population-based cohort study. *Am J Psychiatry.* 1 août 2018;175(8):783-91.
157. Cohen JM, Cesta CE, Furu K, Einarsdóttir K, Gissler M, Havard A, et al. Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: A study in the five Nordic countries, United States, and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(8):913-22.
158. Sawicki E, Stewart K, Wong S, Leung L et al Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital - SAWICKI Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2011[
159. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *Int J Clin Pharm.* 1 févr 2014;36(1):145-53.
160. Nielsen MJ, Norgaard M Holland-Fisher P, Christensen LA, Self-reported antenatal adherence to medical treatment among pregnant women with Crohn's disease - *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* - 2010
161. Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, Buck D, Christensen LA. Self-reported adherence to medical treatment prior to and during pregnancy among women with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 1 juill 2011;17(7):1573-80.
162. Ernst L de L, Harden CL, Pennell PB, Llewellyn N, Lau C, Barnard S, et al. Medication adherence in women with epilepsy who are planning pregnancy. *Epilepsia.* déc 2016;57(12):2039-44.
163. Williams J, Myson V, Steward S, Jones G, Johson WF et al Self-discontinuation of Antiepileptic Medication in Pregnancy: Detection by Hair Analysis *Epilepsia* 2002 Aug
164. Mellins CA, Chu C, Malee K, Allisson S, Adherence to antiretroviral treatment among pregnant and postpartum HIV-infected women: *AIDS Care: Vol 20*, 2008 Sept
165. Mukosha M, Chiyesu G, Vwalika B. Adherence to antiretroviral therapy among HIV infected pregnant women in public health sectors: a pilot of Chilenje level one Hospital Lusaka, Zambia. *Pan Afr Med J.* 19 févr 2020;35:49.

166. Cantarutti A, Rea Federico, Locatelli A, Lundin R et al Adherence to clinical evaluations in women with pre-existing diabetes during pregnancy: A call to action from an Italian real-life investigation -International Diabetes Federation\* 2019 Aug
167. Webster LM, Reed K, Myers JE, Burns A, Gupta P, Patel P, et al. Quantifying adherence to antihypertensive medication for chronic hypertension during pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 1 juill 2019;17:12-4.
168. Broeks SC, Thisted Horsdal H, Glejsted Ingstrup K, Gasse C. Psychopharmacological drug utilization patterns in pregnant women with bipolar disorder – A nationwide register-based study. *J Affect Disord.* 1 mars 2017;210:158-65.
169. Schiff DM, Nielsen TC, Hoepfner BB, Terplan M, Hadland SE, Bernson D, et al. Methadone and buprenorphine discontinuation among postpartum women with opioid use disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1 oct 2021;225(4):424.e1-424.e12.
170. Maurin KD, Girod C, Consolini JL, Belzeaux R, Etain B, Cochet B, et al. Use of a serious game to strengthen medication adherence in euthymic patients with bipolar disorder following a psychoeducational programme: A randomized controlled trial. *J Affect Disord.* 1 févr 2020;262:182.
171. Byatt N, Cox L, Simas TAM, Biebel K, Sankaran P, Swartz HA, et al. Access to Pharmacotherapy Amongst Women with Bipolar Disorder during Pregnancy: a Preliminary Study. *Psychiatr Q.* mars 2018;89(1):183-90.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admise 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.

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.**



## **Résumé :**

Introduction : Le trouble bipolaire est une maladie chronique et invalidante. Son pronostic est en grande partie conditionné par la qualité de l'observance thérapeutique. La période périnatale, quant à elle, est considérée comme une période de vulnérabilité. D'après les données de la littérature aucune étude n'a étudié le comportement d'observance au sein de cette population.

Objectif : Cette étude a pour objectif de comparer l'observance thérapeutique des patientes bipolaires dans le post-partum, au cours d'un projet de grossesse et en dehors de la période périnatale. Dans un objectif secondaire, nous avons comparé l'observance intentionnelle et non intentionnelle au sein de ces trois groupes de patientes, ainsi que les dimensions liées aux comportements, aux attitudes et à la tolérance. Nous avons également étudié les inquiétudes et la nécessité perçue en terme de traitements ainsi que la présence de potentiels facteurs de confusion.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude post hoc menée à partir d'un protocole de recherche intitulé RsBip, descriptive, mono centrique et ouverte. La population correspond à des patientes avec un diagnostic de trouble bipolaire ayant été établi par un médecin psychiatre, ayant un projet de grossesse, enceintes, ou ayant accouché depuis moins d'un an, et leurs témoins appareillées sur l'âge, toutes recrutées au sein du Centre Expert des Troubles Bipolaires Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille. Différents questionnaires standardisés et validés tels que la MARS , le BMQ et la HADS ont été utilisés.

Résultats : 112 patients ont participé à l'étude RsBip. Après exclusion des hommes, des femmes de plus de 50 ans et des femmes n'ayant pas répondu au questionnaire portant sur les antécédents gynéco obstétricaux, 46 patientes avec un diagnostic de trouble bipolaire ont été incluses dans notre étude. Parmi elles, 12 patientes avaient un projet de grossesse dans l'année, 3 patientes étaient enceintes au moment de l'inclusion, 8 patientes avaient accouché dans l'année, et 23 patientes constituaient le groupe « témoins ». Les caractéristiques de la population étaient similaires.

Notre hypothèse principale a en partie été confirmée puisque l'observance thérapeutique diminue dans le post-partum, et plus précisément l'observance intentionnelle et les dimensions liées aux comportements et aux attitudes.

Conclusion : Afin de favoriser la qualité de l'alliance thérapeutique la mise en place d'une éducation thérapeutique spécifique pour les patientes et la valorisation d'une décision médicale partagée dès le projet de grossesse pourraient être proposées.

**Mots-clefs** : trouble bipolaire ; observance ; grossesse ; post-partum.