



HAL
open science

Évaluation par une revue de la littérature de la réponse thérapeutique chez des patients bipolaires présentant une trajectoire neurodéveloppementale.

Mahaut Garcia-Ordonez

► **To cite this version:**

Mahaut Garcia-Ordonez. Évaluation par une revue de la littérature de la réponse thérapeutique chez des patients bipolaires présentant une trajectoire neurodéveloppementale.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04119303

HAL Id: dumas-04119303

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04119303v1>

Submitted on 6 Jun 2023

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

**Evaluation par une revue de la littérature de la réponse thérapeutique chez
des patients bipolaires présentant une trajectoire neurodéveloppementale.**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 2 Juin 2023

Par Madame Mahaut GARCIA-ORDONEZ

Née le 18 avril 1994 à Talence (33)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de PSYCHIATRIE OPTION PSYCHIATRIE DE L'ENFANT ET DE
L'ADOLESCENT**

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur NAUDIN Jean

Président

Monsieur le Professeur CERMOLACCE Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur LEFRERE Antoine

Directeur

Madame le Docteur BERTHELOT Elisa

Assesseur

Madame le Docteur ALAZIA Valentine

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ 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

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ 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^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} 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	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI 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		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYSS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
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
TRIGLIA Jean-Michel
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
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

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

20

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
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	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
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 ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphane

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

APPAY Romain (MCU-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)

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ 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)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

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)

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 MEDICALE
 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)

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)
 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)

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)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GEN TIQUE 4704

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)

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

D'ERCOLE Claude (PU-PH)

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

CUNY Thomas (MCU PH)

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) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 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)

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

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (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)
 TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

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 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)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (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)
MITILIAN Eva (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)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH) *Sumombre*

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)
RADULESCO Thomas (PU-PH)

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

BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

N UROLOGIE 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)

BOURVIS Nadège (PR associée)

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)

LUCIA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

UMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH) Surnombre

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GANNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

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

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏËTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARCH Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

Remerciements

Je tiens à remercier,

Le Professeur Jean Naudin, qui me fait l'honneur de présider mon jury.

Merci de nous transmettre combien la psychiatrie est une spécialité passionnante.

Je vous témoigne ma respectueuse reconnaissance.

Le Docteur Michel Cermolacce, qui me fait l'honneur de siéger à cette thèse.

Merci d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury.

Je vous adresse mon plus sincère respect.

Le Docteur Antoine Lefrere, qui me fait l'honneur de diriger cette thèse.

Merci d'y avoir cru et de m'avoir soutenu dès le début. Merci pour tes lumières, ta disponibilité et ton flegme ! Je n'aurais pas rêvé meilleur encadrement. Et bien sûr, merci d'avoir entériné mon prénom.

Le Docteur Elisa Berthelot, merci d'avoir été là dès mon premier jour, et ce en continu, jusqu'à aujourd'hui. Merci d'être une femme si extraordinaire, je m'émerveille de ta multipotence hors du commun !

Le Docteur Valentine Alazia, merci de m'avoir aiguillée sur le chemin tortueux de la psychiatrie adulte. Je suis émerveillée par toutes tes connaissances et ton organisation sans faille. Merci pour les cancons, les rires et surtout merci d'avoir compris que je travaillais bien mieux en revenant de vacances.

Merci à mes parents pour votre soutien inébranlable.

Mam, merci d'être le roseau dans la tempête, merci de rendre les choses tellement plus douces, merci d'être ma meilleure confidente, merci pour le confit de canard et surtout merci de supporter mes crises d'ado à retardement...

Dad, merci de m'avoir donné le goût de l'effort, merci pour ton cardio... Dommage pour les yeux. Avec de la sauce tomate et du riz !

À mes grands-parents que j'aime au-delà des cieux, merci d'avoir été si présents dans nos vies.

Mon Péca, toi qui pensais que je finirais journaliste en posant autant de questions, finalement ça sera psychiatre. Merci d'être un puits de science, merci pour ta classe légendaire, merci pour les kilos de Baulois/crêpes/pruneaux /boudin viande. Je t'admire depuis toujours et pour toujours.

Merci à **Virgile**, mon petit frère, merci d'être aussi mon grand frère. Merci d'être devenu cette force tranquille, bravo pour la résurrection, je suis très fière de ce que tu fais et de qui tu es petit Anoman.

Merci à **Célia**, ma belle-sœur préférée. Merci de l'avoir apaisé et de le rendre si heureux, quelle joie de te compter parmi nous !

À ma famille qui compte tant pour moi !

Véro, ma tata adorée, merci de m'accepter tel que je suis et de m'encourager dans tout ce que j'entreprends. Merci de me gâter depuis toujours, et surtout merci de m'avoir pardonnée pour le petit vomito.

Dom, merci d'avoir accepté d'être mon parrain, merci d'avoir gardé les nains de jardin, merci pour mes toutes premières séances de shopping, merci pour les virées dans les bois, merci pour les cannelés, t'es au top the brain !

Morrigan, ma cousine d'amour, merci d'avoir accepté/subi tous mes vols. Merci d'être aussi forte et libérée, j'adore nos moments passés à deux.

Solana, mon artiste solaire, merci de m'avoir prêté tes barbies jusqu'à très (trop) tard, bravo pour ce voyage à l'autre bout du monde, je me languis de ton retour ! Une pensée pour le petit escargot coincé dans la banquette...

Cordélia, ma filleule chérie, merci d'avoir été la petite dernière, merci pour ces heures passées dans la piscine. Tu n'as plus rien de petit aujourd'hui (du moins comparé à moi) quelle jeune femme tu es devenue !

À ma **Lola**, mon amie de toujours ! Merci de couvrir mes lacunes culturelles, merci d'avoir été mon tout premier modèle, merci pour mon premier match au stade, merci d'être venue à Marseille, merci de skier aussi vite. Tu es la plus belle des Barbie.

À la famille **Le berre** et la famille **Michel**, merci pour tous ces bons moments, merci pour le dernier Time's up qui restera gravé et merci à ceux qui ont pu venir aujourd'hui !

À **Romain**, mon coach, mon Tamashi, sans toi je ne pense pas que je l'aurais passé cette P1. Merci de toujours répondre présent, merci pour les bons conseils, merci de supporter mes dramas, merci pour ta générosité et surtout merci de (quasiment) toujours me suivre dans mes projets farfelus. Vivement la Campilaro !

À **Sylvain**, mon ange tombé du ciel, merci d'être entré dans ma vie. Tout est tellement plus doux à tes côtés. Merci d'avoir compris que j'ai toujours raison, surtout quand j'ai tort... Merci d'être *in-su-pportable*, merci pour les rires, merci pour les imitations, merci pour la profondeur et l'équilibre. Je me réjouis des années à venir !
« Tu es tout simplement incroyable, merci mon Noug'... » Signé Drowdrow.

À mes pépites d'or pur,

Je suis si heureuse de parcourir la vie à vos côtés !

Marie, mon Natsumi, merci pour ce voyage d'une vie, merci pour les tonnes de mojito, merci d'être toujours pleine de petites attentions, tu es une amie merveilleuse ! (Promis je ne t'avais pas volé la pince à cheveux) Can't wait le PACS des pataaaa !

Charlotte, mon chacha, zespère qu'on va encore zozoter des zannées enzenble ! Merci de me laisser finir le plat de tiramisu, merci de supporter mes retards, merci d'être toujours partante pour une séance de sport ! Ztadore !

Joy, mon drowmenou, merci pour cette P1 à tes côtés, merci pour la *mixité*, merci pour ta douceur, merci pour ton rire si communicatif, merci de rester tard avec moi sur la piste de danse, merci d'être le ciment de la bande ! I love U !

Alizée, mon Nadou, merci de me suivre dans mes fashion délires, merci pour ta franchise, merci de me faire devenir tata, je t'admire pour tout ce que tu entreprends et tout ce que tu réussis ! Vivement l'arrivée de Sésame !

Nina, ma Ninou, merci pour ton écoute, merci d'être cette femme affranchie, merci pour tes retards qui font passer les miens pour inaperçus. Trop hâte de *catch les waves* à tes côtés !

Aux Cat people,

Quel plaisir de vous voir grandir et de rester l'ado de la bande. Merci aux parents, merci aux mariés, merci aux propriétaires... Merci de m'avoir ouvert la voie de la médecine, merci pour tous ces moments passés ensemble, merci de supporter mes

musiques douteuses, merci de m'avoir montré qu'on pouvait faire du sport, la fête, bien manger, et tout ça en même temps !

À **Marion**, mon alter ego, merci de toujours m'accueillir comme une reine, merci de rire aussi fort que moi, merci d'aimer les bonnes choses, merci de m'avoir fait découvrir Taghazout ! J'apprécie tant nos moments double-trouble !

À **Tolombe** ma tops d'amour, merci pour les flammes !

Spécial remerciement à la famille Delay,

Max, darling, merci de m'avoir supporté tous les jours tout au long de ces trois années de labeur, merci pour les tonnes de cookies, merci pour l'accueil à Grenoble, t'es le meilleur coloc !

Merci à **Anne** d'être (enfin) arrivée, on t'attendait avec impatience. Merci d'être si cool !

Merci à **Alex**, merci pour le partage des fiches, merci pour la détente, merci pour les heures à discuter sur la passerelle, merci de m'avoir prêté ta chambre et ton dressing de reine !

Merci à **Patricia**, mon modèle, sans qui je n'aurais jamais osé choisir psychiatrie !

À **Emmanuel**, merci d'être mon futur chirurgien (même s'il ne le sait pas encore).

Et merci à **Laura** d'avoir été la première de cette merveilleuse fratrie.

À mes sœurs,

Clarisse, **Laurie**, merci pour Prague, merci pour Marseille, merci *d'en être toujours sûres*, merci pour tous les voyages, merci pour les One-Woman-Show, merci de me laisser goûter vos plats, merci de partager ma passion pour Aya, merci de ne jamais oublier la bonne humeur dans le sac, quelle chance j'ai de vous avoir dans ma vie !

À **la team Lyon Sud**,

Merci pour ces moments partagés, merci de continuer à m'inviter alors que vous me prenez pour une dictatrice hyperactive. Vivement le prochain week-end ski jacuzzi !

À **Marie-Cécile**, mon chou à la crème, merci pour ta joie communicative, profite bien de Tahiti !

À **Clémentine**, ma ClemouClemtoche, merci pour ces moments de folie au chalet, merci de m'avoir fait découvrir et aimer la montagne, merci d'avoir été mon binôme de chambre au Vietnam et de ne pas m'avoir trop insultée la nuit.

À **Sariane**, ma vie du 7, merci d'être mon amie sur qui je peux toujours, toujours compter et à qui je peux tout, tout dire. Merci d'avoir été là dans les moments compliqués, merci de me suivre dans mes vacances peu reposantes, merci d'être la meilleure masseuse de l'univers et surtout merci d'enrichir mes playlists haute gamme ! Je ne perds pas espoir et reviendrai en force le 19 janvier prochain !

À **Rime**, mon coup de foudre amical, merci de rire à mes blagues même les plus nulles, merci d'écouter et de comprendre mes angoisses, merci de m'élever et de ne jamais te contenter du minimum. Merci d'avoir été là quand j'ai retrouvé la vue (et perdu 3 jours de vie).

À **Léa**, merci d'être ma conseillère mode surfeuse, merci d'être si ouverte d'esprit, je suis éblouie par tout ce que tu accomplis. Et merci de t'occuper de mon périmètre.

Kiara, merci d'avoir été là pendant ces six derniers mois, merci pour l'initiation ski de fond, merci pour les diners improvisés, quel plaisir de t'avoir découvert.

Maë, merci de me faire toujours autant rire, vivement le prochain appel fou rire !

Loïc, mon frère, merci d'être l'amuseur du groupe et maintenant l'organisateur, merci de m'avoir acceptée à la première seconde, merci pour ce saut à ski extraordinaire.

Merci à ma mère, **Manon**. Hâte de venir squatter chez vous.

Arthur, merci de nous partager ta passion du sport, merci d'être ce leader organisé, promis je serai à l'heure le matin sur la transAlpina !

Emilio, merci pour les semaines de surf à Lacanau, merci de toujours prendre le temps de me montrer ce qu'on peut faire *de ouf* avec un gravel.

Hervé, merci pour les chourak histoires, merci de me faire marrer, merci de me réserver ton appartement pendant six mois et merci pour le soutien juridique.

Pierre, merci de t'être si bien intégré et d'avoir été force meneuse, merci pour les parenthèses à Morgiou, merci pour mon futur sourire hollywoodien.

À toute l'équipe des **Nocives du kite**, merci pour ce tout premier week-end à Toulon, merci pour tous les suivants, merci pour les Open air, merci pour les Nikomoot, merci pour la Réunion, merci pour Lacanau. Que du kiffe à vos côtés, promis je vais essayer d'être moins secrète.

À toutes mes copines adorées, **Pauline (Bouf), Elise, Lilas, Garance, Lise, Camille, Agathe, Valentine (Leuf et Chanel), Floriane**, merci d'être mes

psychologues au quotidien, merci pour tous ces bons repas, toutes ces pizzas, merci pour ces moments partagés. Merci d'exister !

À tous les **Grelous**, merci de m'avoir fait découvrir et adorer Grenoble et ses environs.

À la **team cadette athlé**, merci de m'avoir appris à aimer courir, mais toujours en rallant. Merci pour tous ces bons moments, merci pour les stages, les compétitions, les photos (surtout Margaux), les repas, les pyjamas party, le retour à 10 dans le coffre, merci d'être cette team si éclectique.

À mon semestre à Gap,

Merci la **Charance raclette club**, un vrai plaisir de colocationner avec vous !

Merci à **Barbara**, ma très jolie trouvaille, merci d'être encore plus déterminée que moi.

Merci à toute l'équipe du **Corto**, quel régal de travailler à vos côtés, merci d'avoir rendu ce semestre si agréable, merci pour votre soutien, trop hâte de revenir vous voir !

À toutes les personnes qui m'ont accompagnée et formée pendant cet internat, à **Martin** mon chouchou, si tu étais un chanteur tu serais Dadju et tu sais ce que ça veut dire pour moi...

À la bande de **Zen 2**, c'était la récré de venir bosser avec vous à Yohan, PJ, Harmony, Victoire, Sandrine... Merci d'avoir ouvert la voie !

À toute l'équipe **Ulice**, j'ai tellement appris et évolué à vos côtés, merci pour votre énergie !

À l'équipe de **Valvert**, qui m'a montré une psychiatrie hospitalière qui me ressemble, merci pour votre bienveillance et votre implication !

À mes cousines de cœur, **Martine, Caroline et Julie**, merci pour ces heures passées sur la plage, merci pour les crapauds, merci pour le bidule, le récif et tous les autres. Vivement cet été !

À **Annick et Nina**, merci de m'avoir accompagnée depuis le début, merci pour vos histoires, merci pour votre style, vous faites la paire !

À **Paul et Maud**, merci pour tous les foireux, j'espère vous revoir un jour parce que vous me faites bien rire quand même !

1 Introduction.....	9
I Présentation du trouble Bipolaire.....	10
Généralités	10
Les classifications actuelles	11
L'Hétérogénéité des troubles thymiques	12
<i>La manie</i>	12
<i>La dépression</i>	12
<i>Les épisodes mixtes.....</i>	12
<i>L'évolution des épisodes récurrents.....</i>	13
<i>Les autres formes</i>	13
Les nouvelles classifications proposées	13
II L'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires.....	14
Les prédispositions	15
<i>Au niveau génétique</i>	15
<i>Les complications prénatales, néonatales et obstétricales.....</i>	15
Le phénotype clinique	15
<i>Au niveau environnemental.....</i>	15
*Les traumatismes précoces.....	16
*Les consommations de toxique	16
<i>Les comorbidités précoces.....</i>	17
<i>Les singularités du trouble bipolaire</i>	17
*Les caractéristiques psychotiques.....	17
*Un âge de début Précoce	17
Les particularités cliniques de la forme juvénile	18
Les recommandations thérapeutiques.....	19
<i>Les symptômes physiques.....</i>	20
*Anomalies morphologiques mineurs.....	20
*Signes neurologiques mineurs	20
<i>Le score de risque neurodéveloppemental</i>	20
En imagerie.....	21
III Réponse au traitement dans le trouble bipolaire et outils d'évaluation.....	22
Un peu d'histoire	22
Les thymorégulateurs.....	23

Le lithium	24
<i>Généralités</i>	24
<i>Mécanisme d'action</i>	25
<i>Effets indésirables</i>	25
Les antiépileptiques	25
<i>Généralités</i>	25
<i>Les effets indésirables</i>	26
Les antipsychotiques	26
Les facteurs prédictifs de réponse au traitement	26
Echelle d'évaluation	27
2 Revue de la littérature	27
Objectif et hypothèse	28
Méthode	28
Question de recherche	28
Stratégie de recherche	29
Critères d'éligibilité	29
Extraction des données et évaluation de la qualité	29
Résultats	30
Le lithium	30
Les antipsychotiques	33
Les antiépileptiques/ anticonvulsivants	36
Les études comparatives	37
Les autres types de traitements pharmacologiques	42
Les psychothérapies	45
Résumé	50
Discussion	61
3 Les limites en pratique illustrées par des cas cliniques	66
A.....	66
Y.....	69
L.....	71
Conclusion	73
Références bibliographiques	75

Abréviations	81
--------------------	----

Introduction

A l'origine de cette thèse nous avons pour idée de trouver un sujet alliant psychiatrie adulte et pédopsychiatrie.

Après plusieurs stages en service adolescent nous avons observé la difficulté avec laquelle un diagnostic peut être posé dans cette population et particulièrement lors d'un premier épisode.

En effet, la clinique n'est pas typique et concerne des sujets en transformation. L'expression de la souffrance psychique peut être indirecte avec des manifestations trompeuses, des expressions corporelles, comportementales et des répercussions au niveau scolaire et familial.

De plus, certains symptômes ne sont qu'une déstabilisation passagère. Les manifestations cliniques n'appartiennent que rarement à une pathologie déjà installée. De surcroît à cette période nous n'avons pas le recul nécessaire pour observer l'évolution du trouble, très utile à la pose d'un diagnostic.

Nous avons également découvert des patients présentant des symptômes prodromaux s'accroissant sous l'effet de la puberté. Nous nous étions demandé si une prise en charge plus précoce et spécifique pourrait leur être bénéfique. En effet, ces symptômes peuvent être des indices d'une trajectoire neurodéveloppementale déviée et le début d'un trouble psychiatrique.

Ces patients nous sont apparus plus difficiles à prendre en charge par leur réponse thérapeutique inhabituelle et leur clinique plus sévère. L'arsenal thérapeutique accessible dans cette population nous a semblé limité, de fait ils ne peuvent pas encore bénéficier des traitements de la psychiatrie adulte.

Ce travail de thèse vise donc à évaluer la réponse au traitement dans ce sous-groupe de patient bipolaire présentant une forte charge neurodéveloppementale.

Il se compose de trois parties :

- La première partie illustre le contexte de nos recherches : nous rappelons tout d'abord la définition des troubles bipolaires, l'hétérogénéité de ces troubles et la réponse thérapeutique. Nous faisons par la suite une synthèse à propos de l'hypothèse neurodéveloppementale.

- La seconde partie présente la revue systématique de la littérature.

- La troisième partie expose des cas cliniques rencontrés en pratique afin d'illustrer nos propos.

1 Présentation du trouble Bipolaire

Généralités

Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique de l'humeur qui touche 1 à 4 % de la population générale. C'est une maladie chronique, récurrente et multifactorielle. Sa survenue est liée à l'interaction de facteurs d'ordre génétique, biologique, psychologique et socio-environnementaux.

La vulnérabilité génétique est forte. Plusieurs gènes de vulnérabilité interviennent on parle de maladie à hérédité complexe. L'étiologie génétique a pu être soutenue par des études sur l'agrégation familiale et sur les taux de concordance élevés chez les jumeaux monozygotes, même lorsqu'ils sont élevés séparément. Ainsi le risque de développer une maladie bipolaire chez une personne donnée est multiplié par 5 à 10 lorsqu'un parent du 1er degré est atteint.

Les facteurs de stress psychosociaux ont une part déterminante surtout dans la précipitation des rechutes. Ils peuvent être très précoces tels qu'une naissance prématurée ou un accouchement difficile en ayant un impact sur le neurodéveloppement du bébé. Plus tard, des stress liés à des violences physiques, émotionnelles ou sexuelles suscitent des effets similaires. Ainsi, des traumatismes tels que des abus dans l'enfance, le décès d'un proche, la perte d'un emploi ou un examen sont susceptibles de favoriser la survenue du trouble bipolaire. Les drogues, certains médicaments et excitants peuvent opérer comme des catalyseurs de la maladie.

Certains facteurs d'ordre biologique jouent également un rôle dans la maladie, comme les troubles du sommeil en créant un déséquilibre des rythmes circadiens.

Il existe également des éléments en faveur d'une dysrégulation des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

Par ailleurs, de récents travaux ont révélé que chez ces patients on retrouvait des taux élevés de certains marqueurs inflammatoires et immunitaires, qui pourraient s'expliquer par des infections contractées particulièrement tôt dans la vie, pendant la grossesse ou en période périnatale comme l'herpès, la toxoplasmose, les infections parasitaires. (1)

Ce trouble concerne autant les hommes que les femmes avec un sex-ratio proche de 1.

Il atteint une population jeune, le début typique des troubles se situe entre 15 et 25 ans, et altère la qualité de vie par ses rechutes fréquentes et par la présence de symptômes résiduels en période inter-critique de manière fréquente. On le considère comme un enjeu majeur de santé publique, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le retient parmi les dix pathologies les plus invalidantes du XXIème siècle. La pathologie bipolaire, par les modifications profondes qu'elle peut entraîner sur le comportement du sujet, peut aboutir à des actes et des décisions inconsidérées, potentiellement préjudiciables au patient, mais aussi à son entourage ou à des tiers.

La latence entre le début du trouble et la prise en charge est souvent longue, par exemple dans cette méta analyse sur 9 415 patients on retrouve un délai de 6 ans. Cette latence est connue pour être un facteur de mauvais pronostic. (2)

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes, comme les troubles de personnalité, les troubles anxieux, les troubles liés à l'usage de substance, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les troubles du comportement alimentaires. (3)

Mais c'est une population également plus à risque de comorbidité somatique, avec une perte moyenne de 9 ans d'espérance de vie.

Elle est associée à un taux élevé de suicide (10-20%) avec environ 800 000 décès par suicide recensés chaque année dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2016). La France, quant à elle, compte environ 9 000 suicides par an (Eurostat, 2011-2016). C'est le deuxième trouble le plus pourvoyeur de suicides après l'anorexie mentale. Jusqu'à 50 % des jeunes atteints de trouble bipolaire tenteront de se suicider avant l'âge de 18 ans. (4)

On retrouve un index d'héritabilité autour de 0.85, ce qui classe le trouble bipolaire parmi les troubles avec une des prédispositions génétiques les plus importantes en psychiatrie. (5)

Les classifications actuelles

Selon le DSM 5, les troubles bipolaires sont catégorisés en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II et trouble bipolaire non spécifié.

Ils regroupent des pathologies ayant comme point commun un déséquilibre de la motivation, des sentiments, des émotions ou de l'humeur.

Les troubles bipolaires de type I sont définis par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte, qui se caractérise par des périodes d'humeur anormalement élevée associées à une augmentation inhabituelle et persistante de l'activité ou de l'énergie.

Les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie.

Les troubles bipolaires de type III regroupent deux sous-types. D'une part, les patients présentant des épisodes (hypo)maniaques mais toujours secondaires à une prise d'antidépresseur. D'autre part, les patients ne présentant que des épisodes dépressifs mais associés à des antécédents familiaux de trouble bipolaire. (6)

Selon la CIM 10, c'est un trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires.

Ces classifications ont un intérêt sémiologique mais elles ne correspondent pas à une réalité physiopathologique. En effet, le trouble bipolaire est une pathologie extrêmement hétérogène. On parle couramment de spectre bipolaire tant son expression symptomatique et son évolution peuvent être diverses.

L'Hétérogénéité des troubles thymiques

La manie :

La manie peut se présenter de façon très polymorphe, elle peut être franche, mais aussi plus légère on parle alors d'hypomanie. Elle peut être aiguë, confuse, hallucinatoire, délirante. Elle peut survenir en péri partum. Lorsque le tableau est dominé par l'agitation, l'agressivité et la violence on parle de syndrome de fureur maniaque.

La dépression :

La dépression peut aussi avoir une présentation très variée, en fonction de la durée de l'épisode, de l'atteinte ou non de l'appétit, du sommeil, d'un ralentissement psychomoteur ou pas, d'un émoussement émotionnel ou de symptômes psychotiques. On catégorise l'épisode en légère modérée ou sévère. On peut retrouver des caractéristiques anxieuses, catatoniques, mélancoliques...

Les épisodes mixtes :

Les épisodes thymiques peuvent aussi être mixtes, avec une intrication de symptômes maniaques et dépressifs. L'humeur est variable, on peut observer une tristesse avec excitation psychique et motrice, une euphorie avec ralentissement, une tristesse avec excitation psychique mais ralentissement moteur...

On appelle dysphorique des épisodes associant un état maniaque à au moins trois symptômes dépressifs, notamment la tristesse de l'humeur qui est souvent masquée par l'agitation, l'hostilité et l'anxiété du patient.

Le risque suicidaire est élevé dans cette forme qui représenterait 20% des épisodes. (6)

L'évolution des épisodes récurrents :

La succession de ces épisodes peut aussi être très variée. La séquence la plus typique se caractérise par une évolution périodique, avec (hypo)manie - dépression - intervalle libre. La séquence dépression- (hypo)manie - intervalle libre, est souvent favorisée par la prise d'un antidépresseur avec virage de l'humeur.

Mais il existe également des formes à cycle rapide chez 13 à 20% des patients, avec au moins quatre épisodes par an.

Des formes circulaires où les phases s'enchaînent sans intervalle libre.

Des formes à périodicité déterminée comme la forme saisonnière, apparition du trouble à la fin de l'automne par exemple.

Ou encore à périodicité indéterminée, les enchaînements sont alors imprévisibles.

Les autres formes :

Dans la cyclothymie, il existe une instabilité de l'humeur, mais pas de façon assez sévère pour qu'un diagnostic de « trouble bipolaire » ou de « trouble dépressif » soit confirmé.

Dans la dysthymie, le patient présente une diminution chronique de l'humeur et est plus vulnérable aux stress de la vie. Toutefois, ces symptômes sont d'une faible intensité et assez brefs.

Il existe une forme où les épisodes dépressifs ou maniaques sont associés à des éléments délirants. Souvent en période inter critique le sujet conserve des symptômes évocateurs d'un trouble schizophrénique.

Cette hétérogénéité clinique est probablement la conséquence d'une hétérogénéité physiopathologique. L'intervention de facteurs génétiques et environnementaux précoces et/ou tardifs sont variables d'un individu à l'autre. Ces différences pourraient également expliquer les contradictions qu'on l'on peut observer entre les études cherchant à mettre en place des biomarqueurs du trouble bipolaire.

Ces observations poussent à proposer de nouvelles classifications pour catégoriser de façon plus homogène les troubles bipolaires. Cela pourrait permettre d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu. Et donc de proposer de nouvelles stratégies de diagnostic, s'appuyant sur des biomarqueurs validés, et une prise en charge spécifique et personnalisée, a priori plus efficace.

Les nouvelles classifications proposées :

Ces classifications ne semblent pas appropriées en recherche fondamentale. Elles ne permettent pas d'étudier une population homogène. Il est donc complexe d'établir des hypothèses physiopathologiques précises, des schémas évolutifs ou des spécificités à propos de la réponse thérapeutique.

On retrouve à ce jour plusieurs études cherchant à développer de nouvelles méthodologies pour stratifier les patients de façon plus cohérente en s'appuyant sur des données physiopathologiques.

Elles pourraient avoir un impact direct en pratique en évaluant plus précisément leur réponse thérapeutique ainsi que leur évolution. Et donc permettre d'établir des recommandations thérapeutiques prenant en compte les caractéristiques propres des patients.

2 L'hypothèse neurodéveloppementale des troubles bipolaires

L'hypothèse neurodéveloppementale recherche des arguments en faveur d'anomalies lors de la formation et de la maturation cérébrale. Ces troubles neurodéveloppementaux surviennent en raison de divers facteurs de risque qui peuvent impacter différentes étapes du développement cérébral, leur conjonction joue sur le phénotype à l'âge adulte. (7)

Au départ, le concept de trouble neurodéveloppemental a été limité aux troubles précoces du neurodéveloppement. Cependant, la meilleure compréhension des processus de maturation cérébrale ont permis de mettre en évidence que des pathologies psychiatriques survenant à l'âge adulte pouvaient également être des manifestations tardives de troubles du neurodéveloppement. (8)

Cette hypothèse a été établie dans le trouble schizophrénique. Elle a ensuite été étendue au trouble bipolaire devant la constatation d'un possible recouvrement étiologique et phénotypique entre les deux troubles.

Ces atteintes précoces entraînent des altérations de certains processus neurodéveloppementaux et peuvent ainsi expliquer les symptômes prémorbides. L'entrée dans la maladie serait, elle, liée à des anomalies plus tardives, certainement en interaction avec les atteintes précoces.

Au niveau embryonnaire, le développement du système nerveux débute à partir de l'ectoderme, en formant le tube neural, puis intervient la plicature. Ces étapes du développement précoce impliquent des processus de prolifération, de migration, de différenciation, et de maturation cellulaires. A ce moment-là, les cellules nerveuses développent entre elles de nombreuses connexions via leurs prolongements

dendritiques et axonaux. Puis durant l'enfance et l'adolescence, les processus de maturation visent à optimiser les connexions et les transmissions neuronales, via des phénomènes d'élagage synaptique et de myélinisation, qui participent pleinement à la plasticité du système nerveux central.

Il existe un faisceau d'arguments génétiques, cliniques, cognitifs et d'imagerie en faveur d'une origine neurodéveloppementale du trouble et en particulier dans un certains sous-groupes de patient, on rapporte:

Les prédispositions

Au niveau génétique :

Les études génétiques et épigénétiques sont anciennes dans les troubles bipolaires, sous forme d'études d'association au sein des familles, retrouvant les polymorphismes les plus fréquents. Ils impliquent principalement les gènes liés aux voies neurodéveloppementales. On constate dans cette forme, une plus forte composante génétique, avec une agrégation familiale plus forte.

On enregistre plusieurs gènes impliqués comme les variants du gène DISC1, le gène codant pour la reelin (protéine qui régule la migration neuronale et l'organisation architecturale des cortex cérébraux) le gène DCLK1 (enzyme impliquée dans la plasticité synaptique) ou encore le gène NCAM1 (protéine transmembranaire impliquée dans les processus de plasticité synaptique et de neurogenèse). On remarque des variations du nombre de copies des gènes ou des méthylations aberrantes jouant sur l'expressivité de certains gènes.

Les complications prénatales, néonatales et obstétricales :

D'autres causes ayant un impact connu ou supposé sur le neurodéveloppement foetal, tel que la grossesse et les complications obstétricales (césarienne, infection périnatale, âge élevé du père...) sont plus fréquents chez les patients souffrant de troubles bipolaires que chez les témoins.

Le phénotype clinique

Au niveau environnemental :

*Les traumatismes précoces :

On retrouve chez les patients bipolaires une prévalence importante d'antécédent de traumatismes précoces. Une des hypothèses serait que les patients ayant une forte charge neurodéveloppementale seraient plus à risque de traumatisme. Et la présence de ces traumatismes aurait également un impact sur le neurodéveloppement. (9)

Les données de l'Organisation mondiale de la santé montrent que 25 % de tous les adultes déclarent avoir été victimes de violence dans leur enfance et cette prévalence atteint 57 % chez les patients bipolaires.

Les exemples de maltraitance regroupent : les abus sexuels et physiques, les violences émotionnelles, mais aussi la négligence. Un soutien stable pendant les stades de développement est essentiel pour développer une bonne régulation émotionnelle ainsi qu'une capacité de résistance au stress.

La maltraitance a des effets neurobiologiques sur le cerveau. L'impact dépend du moment, du type, de la gravité de l'exposition et a un effet cumulatif au fil du temps. (10)

L'expérience d'actes répétés de maltraitance et de négligence signale un environnement défavorable et a des conséquences au niveau épigénétiques. On retrouve des répercussions au niveau des systèmes nerveux sérotoninergique et sympathique avec un retentissement sur la structure et le fonctionnement cérébral. (11)

On s'aperçoit également de modifications au niveau des volumes de matière grise, de l'amygdale, de l'hippocampe et des régions préfrontales. (12)

L'étude d'Etain et al montre par exemple que la violence infantile est associée à une clinique plus sévère en termes d'intensité de symptôme, de résistance thérapeutique et de pronostic dans le trouble bipolaire. (13)

Par exemple, il a été montré que des traumatismes de l'enfance pouvaient être liés à une apparition plus précoce du trouble bipolaire et à plus de symptômes psychotiques. Cette forme a un pronostic plus sévère avec plus de rechutes et plus de cycles rapides, ainsi que plus de comorbidités psychiatriques. (14)

On retrouve également des résultats montrant une moins bonne réponse pharmacologique en cas de traumatisme infantile. (14)

Aussi bien en cas de trouble dépressif, (15) qu'en cas de trouble bipolaire, traité par anticonvulsivant (16) ou par lithium. (17)

La maltraitance infantile est un facteur de risque bien établi des comportements suicidaires en particulier dans le trouble bipolaire. (18)

*Les consommations de toxique :

Des études ont montré que l'exposition au tabac au cours de la grossesse augmente significativement le risque de développer un trouble bipolaire. (19)

L'augmentation du risque de trouble bipolaire en cas de troubles liés à l'usage de substance est bien documentée dans la littérature. Il est également prouvé l'augmentation du risque de présenter des symptômes psychotiques en cas de consommation de toxiques.

Les patients bipolaires sont plus susceptibles de présenter un trouble lié à l'usage de substance mais on sait aussi qu'un antécédent de consommation de toxiques avant l'âge adulte est associé au risque de trouble bipolaire de début précoce. (20) (21)

La relation entre les deux est complexe et peut refléter des interactions gène-environnement comme la vulnérabilité neurodéveloppementale aux effets toxiques du cannabis. (22)

Les comorbidités précoces :

Cette catégorie de patients neurodéveloppementaux serait plus susceptible d'avoir été exposée à des facteurs génétiques et environnementaux défavorables ainsi qu'un processus neurodéveloppemental plus altéré par rapport à d'autres patients. On constate alors plus de comorbidités pédopsychiatriques comme le trouble dys, le TDAH, les TCA précoce, les TAG précoces, le TSA, un trouble du développement moteur ou du langage, des troubles neurocognitifs précoces (mémoire verbale, la vitesse de traitement et la fonction exécutive). Il existe une agrégation familiale plus forte, et le pronostic global est plus sévère il existerait donc un intérêt au repérage précoce de ce sous type. (23)

Les singularités du trouble bipolaire :

*Les caractéristiques psychotiques

Il est intéressant de noter que l'hypothèse neurodéveloppementale semble se vérifier principalement dans certains sous-groupes de patients bipolaires. La plupart des études montrent que les patients présentant un trouble bipolaire avec symptômes psychotiques sont les plus susceptibles de présenter une forte charge neurodéveloppementale. (24) (25) (26)

*Un âge de début Précoce

Une des variable qui semble la plus robuste du phénotype neurodéveloppemental, est l'âge de début précoce. On sait que plus le trouble bipolaire est précoce plus la probabilité est grande pour une forme neurodéveloppementale.

C'est un argument fort, d'ailleurs il a récemment été établi dans une analyse de cohorte la limite pour parler d'âge de début précoce. Différents seuils ont été testé

pour distinguer au mieux les formes neurodéveloppementales. Les données du FondaMental Advanced Center of Expertise-Bipolar ont été étudiées avec un échantillon de 4421 patients dans la fourchette de 14 à 25 ans. A alors pu être défini comme âge de début précoce, avec un degré plus élevé de chevauchement, un âge inférieur ou égal à 18 ans. (27)

Nous allons donc nous intéresser particulièrement dans le paragraphe et tout au long de cette thèse à la forme juvénile du trouble bipolaire.

Les patients dont l'âge d'apparition est précoce peuvent former un sous-groupe qui présente des symptômes d'humeur plus graves, plus de cycle rapide et moins de périodes de rémission. (28)

Une enquête nationale menée auprès de médecins libéraux américains a révélé une multiplication par 40 de la prévalence des diagnostics de trouble bipolaire juvénile, passant de 0,0250 % en 1994 à 1,003 % en 2003. (29) On peut alors se demander si cette augmentation est en lien directement avec les pratiques actuelles. On peut supposer que les psychiatres détectent mieux les troubles ou posent le diagnostic de façon plus précoce.

Mais on peut également imaginer que cet accroissement est lié avec une réelle flambée des troubles peut-être du fait de plus de facteurs de risque neurodéveloppementaux ces dernières années.

Les particularités cliniques de la forme juvénile :

Les sautes d'humeur sont courantes chez les enfants, pour parler de trouble bipolaire ces variations doivent être plus fréquentes, plus intenses et durer plus longtemps.

Un des signes évocateurs chez l'enfant, est un trouble du comportement avec une irritabilité intense, des crises de colère extrême qui peuvent prendre des dimensions violentes. On parle fréquemment « d'orage émotionnel ». Habituellement, les symptômes apparaissent de manière progressive, cependant avant que le trouble ne se développe, ces enfants sont généralement décrits comme très capricieux et difficiles à gérer. (30)

Une étude menée sur plus de 15 ans a même montré que la labilité de l'humeur était le meilleur facteur prédictif du développement d'un trouble bipolaire, indépendamment des antécédents familiaux de manie. (31)

Dans l'étude de Pittsburgh Bipolar Offspring, on note que les jeunes souffrant de symptômes de type : dépression, anxiété, instabilité de l'humeur et ayant un parent atteint de trouble bipolaire, ont 49% de chances de se convertir en trouble bipolaire de type 1 ou 2. En comparaison, les enfants asymptomatiques de parents bipolaires n'ont que 6,8% de risque. (32)

A la différence de l'adulte, où l'on décrit des périodes nettes qui rompent avec le fonctionnement habituel, chez l'enfant les épisodes sont moins francs et ressemblent

plus à des micro-phases avec instabilité émotionnelle, on parle parfois de cyclothymie. (33)

Par conséquent dans la forme juvénile les patients auraient des périodes symptomatiques plus longues, sous forme d'état mixte, de forme à cycle rapide et de forme sous-syndromiques. La labilité de l'humeur est majeure et peut être observée même entre les épisodes. (34)

Cette instabilité est, comme nous l'avons dit plus haut, associée à une irritabilité, une hostilité et une agressivité, mais aussi à un isolement. On constate des répercussions importantes sur le fonctionnement psychosocial et familial, avec une augmentation du niveau de stress et une diminution de la qualité de vie. (35)

Le trouble débute plus souvent à l'adolescence par un épisode de type dépressif plutôt que par un épisode maniaque. Au moins 50 % des enfants présentant une dépression unipolaire développent un épisode (hypo)maniaque avant l'âge adulte. On pose alors le diagnostic de trouble bipolaire. (36)

Les recommandations thérapeutiques

Les recommandations pour le traitement du trouble bipolaire juvénile sont peu consensuelles. Elles reposent principalement sur des preuves provenant d'études chez l'adulte et d'essais relativement brefs chez les jeunes ce qui laisse planer des incertitudes quant au traitement optimal à long terme. Malgré l'histoire du lithium en tant que traitement de référence établi pour les adultes, on retrouve peu d'étude l'évaluant dans cette population.

Aux Etats-Unis, la US Child and Adolescent Bipolar Foundation recommande les thymorégulateurs, de type : carbamazépine, lamotrigine, lithium et valproate, et les antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, quéliapine et rispéridone) comme traitements de première intention. Et leurs combinaisons en deuxième intention. (37) (38)

Au Royaume-Uni, la UK National Institute for Health and Care Excellence recommande l'utilisation de faibles doses d'antipsychotiques de deuxième génération en première intention. (39)

Au Canada, la Société internationale des troubles bipolaires a proposé l'aripiprazole, le lithium et le valproate comme options à privilégier. (40)

La rispéridone a pu donner des taux de réponse plus élevés que le lithium dans la manie chez l'enfant et l'adolescent. (41)

La quéliapine a pu se montrer supérieur au divalproate en termes de réponse et de rémission dans la manie de l'adolescent. (42)

Dans plusieurs études il a été prouvé que la thérapie familiale renforcée avait un réel impact en clinique. On retrouve par exemple des intervalles plus longs entre les épisodes et moins de comportements suicidaires. (43) (44)

Les symptômes physiques

*Anomalies morphologiques mineurs :

Les anomalies morphologiques mineures et anomalies des dermatoglyphes sont des anomalies des téguments et de la face, retrouvées plus fréquemment chez les patients bipolaires par rapport à des sujets contrôles. (45) Ces tissus ont la même origine embryologique que le système nerveux, l'ectoderme. Pour l'évaluation de ces anomalies on peut se référer à la Méhes Scale. Il semblerait que dans le trouble bipolaire, les plus fréquentes soient les anomalies du palais, un plus grand écart entre les premiers et deuxième orteils, et la présence de sillons sur la langue. (46)

*Signes neurologiques mineurs :

Les signes neurologiques mineurs sont des anomalies neurologiques fines sans valeur localisatrice et qui concernent l'intégration sensorielle, la coordination et l'intégration motrices. Ils peuvent être identifiés dès l'enfance et suggèrent des anomalies dans l'environnement ou lors du développement précoce. Dans le trouble bipolaire on peut observer, par exemple, un déficit dans les tâches d'opposition des doigts. Les anomalies cognitives retrouvées chez les patients bipolaires seraient plutôt liées à des processus neurodégénératifs.

Le score de risque neurodéveloppemental :

Une des problématiques actuelles et que les critères neurodéveloppementaux précédemment décrits sont étudiés dans la littérature de façon univariée. Il n'existe effectivement pas de consensus pour déterminer parmi ceux-ci les critères le plus robustes pour définir précisément le phénotype neurodéveloppemental.

Dans cette perspective l'équipe de recherche CANOP, en collaboration avec la fondation FondaMental a pour objectif de créer un score regroupant les indices cliniques permettant de différencier ces patients-là. Le score sera prochainement soumis à publication. Les données intégrées dans ce score sont évaluées grâce à 11 items coté 1 si en faveur, 0 sinon. Ces items sont divisés en 3 clusters :

Cluster 1 : âge paternel à la naissance (1 si > à 40 ans), âge maternel à la naissance (1 si > à 35 ans), mode de délivrance (0 si par voie basse ou 1 si césarienne).

Cluster 2 : âge de début du trouble bipolaire (1 si avant 18 ans), âge de début si présence d'un trouble lié à l'usage de substance (TLUS), âge de début si présence d'un trouble du comportement alimentaire (TCA), âge de début si présence d'un trouble anxieux généralisé (TAG), antécédent familial au premier degré de trouble bipolaire. Pour les comorbidités, leur apparition avant 15 ans oriente vers l'origine neurodéveloppementale.

Cluster 3 : traumatismes infantiles (1 si au moins une dimension de la CTQ cotée « sévère »), troubles des apprentissages (au moins 1), TDAH.

Aujourd'hui beaucoup de chercheurs s'intéressent à la façon dont cette population répond aux traitements, mais pour le moment on retrouve peu de résultats clairs. C'est ce qui a motivé notre idée de thèse, notre objectif est de rechercher des informations sur la réponse aux traitements chez les patients bipolaires avec des caractéristiques neurodéveloppementales.

En imagerie :

Il existe de nombreuses études qui visent à développer des biomarqueurs dans le trouble bipolaire. Dans la perspective neurodéveloppementale l'imagerie est un biomarqueur particulièrement intéressant.

D'une manière globale les anomalies de la morphologie cérébrale constatées à l'imagerie dans le trouble bipolaire sont principalement une réduction du volume de la substance blanche, dans les régions impliquées dans la régulation cognitive et de l'humeur. (Cortex préfrontal dorsolatéral, cingulaire antérieur, amygdale, gyrus temporal supérieur et corps calleux)

Elles sont à l'origine d'un déficit de connexion entre les régions corticales et sous corticales. Certaines anomalies structurelles et fonctionnelles semblent présentes avant le premier épisode, en phase prodromale. Mais certaines apparaissent de façon plus tardive lors de la maturation et viennent d'un élagage synaptique excessif. (47) (48)

Et de façon plus précise dans le neurodéveloppement l'IRM fournit des informations cruciales sur la trajectoire neurodéveloppementale précoce en permettant l'observation des sillons corticaux, ils sont le résultat de la gyrification et de la sulcation. Ces processus surviennent principalement en fin de grossesse.

La morphologie mature du cortex résulte d'un mécanisme qui permet le passage d'une structure lisse à une surface très alambiquée. Par conséquent, les descriptions de la morphologie de la surface corticale reflètent le développement précoce.

Le repliement a été étudié quantitativement dans des études de neuroimagerie, en évaluant le degré de "sulcation", c'est-à-dire la surface du cortex enfoui dans les sillons. Et le degré de "gyrification" en mesurant la surface gyrale normalisée.

Chez les patients bipolaires ces études se sont principalement concentrées sur les régions préfrontales et limbiques et ont donné des résultats mitigés.

Une gyrification de la région cingulaire antérieure a pu être décrite comme augmentée mais aussi diminuée.

Des sillons olfactifs moins profonds ont également été signalés ainsi qu'une réduction de la gyrification des régions pré frontales, temporales, frontales et insulaires.

Concernant les patients bipolaires adolescents, une étude a rapporté une augmentation de la largeur moyenne du cortex préfrontal et une gyrification globale réduite dans le trouble bipolaire avec caractéristique psychotique.

Plus récemment, ont été décrit les sulcal pits, points les plus profonds du cortex cérébral. Ils sont les premiers à se développer embryologiquement et sont sous contrôle génétique.

C'est à partir d'eux que se poursuit le phénomène de sulcation et donc l'apparition des sillons. Ils joueraient un rôle dans l'organisation des fibres axonales reliant des aires fonctionnelles.

Il existe des pits dits primaires, les plus profonds et les premiers à se former au stade fœtal. Ils seraient particulièrement stables et donc reproductibles entre les sujets. D'autre part, les pits secondaires, plus superficiels et apparaissant de façon plus tardive, dans les régions où la maturation est plus lente et seraient donc plus variables.

On peut penser que des atteintes développementales très précoces seraient plus susceptibles de modifier l'organisation des pits profonds tandis que des déviations plus tardives modifieraient les pits superficiels.

Il a été possible d'observer des variations de leur profondeur, de leur nombre ou de leur organisation dans certains troubles comme le TDAH ou le TSA. Leurs caractéristiques sont des bons indicateurs de l'état de maturation du cortex, qu'il soit normal ou pathologique. Ils pourraient donc permettre la distinction de pathologies neurodéveloppementales. (49)

Dans une méta-analyse portant sur 5 795 personnes, il a été montré que les patients bipolaires venant d'une famille à haut risque avaient une surface corticale plus grande, on notait également de faibles preuves sur la réduction du QI. Le QI et la structure cérébrale sont tous deux considérés comme des mesures indirectes du développement neurologique précoce. (50)

En post-mortem on met en évidence des anomalies de la densité neuronale dans la substance blanche au niveau du cortex cingulaire et du cortex préfrontal.

3 Réponse au traitement dans le trouble bipolaire et outils d'évaluation

Un peu d'histoire

Pendant de très nombreuses années, en France, la psychiatrie était principalement d'orientation psychanalytique, avec une prise en charge uniquement psychothérapeutique. Les troubles étaient classés en névrose lorsque le patient avait

conscience du trouble. Ou en psychose lorsqu'il y avait perte de contact avec la réalité et que le sujet n'avait pas conscience de son trouble.

Avec la découverte des neuroleptiques à partir de 1952, et la révolution psychopharmacologique qui a suivi, sont alors apparues les hypothèses neurobiologiques des troubles psychiatriques. Elles ont permis d'élargir les possibilités thérapeutiques.

Le premier antipsychotique, le Largactil, a été découvert par Jean Delay et Pierre Deniker.

Par la suite sont apparus les antidépresseurs et les anxiolytiques.

Les premiers thymorégulateurs sont nés dans les années 60, avec le lithium, la carbamazépine et le valproate.

Puis au milieu des années 90 ont été utilisés les antipsychotiques et la lamotrigine.

Les thymorégulateurs

Aujourd'hui les recommandations préconisent la médication comme traitement de première intention avec une durée de prescription d'au moins 2 ans (HAS, 2017). D'une manière générale dans le trouble bipolaire on prescrit un thymorégulateur, c'est une molécule utilisée en monothérapie et qui a un effet stabilisateur de l'humeur.

On parle de traitement de fond qui sera donc pris au long court, il peut être utilisé lors d'un épisode maniaque, dépressif ou de manière prophylactique pour éviter les rechutes. Il joue sur la fréquence et l'intensité des cycles. Il en existe de différentes classes pharmacologiques, les sels de lithium, les antiépileptiques et les antipsychotiques.

Les recommandations françaises actuelles préconisent en première intention les sels de lithium, le valproate de sodium, et certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone). En seconde intention la lamotrigine dans les formes à polarité dépressive.

Le seul médicament ayant une AMM dans le cadre de la dépression bipolaire est la quétiapine. La prescription d'un antidépresseur en monothérapie est contre-indiquée du fait du risque de virage maniaque et du risque d'augmentation du risque suicidaire lors des états mixtes.

Le choix du médicament s'effectue en fonction des symptômes observés.

Par exemple, la clozapine est le plus anti-maniaque. Le lithium, la carbamazépine et le valproate sont aussi très anti-maniaques. La quétiapine est le plus équilibré des thymorégulateurs. Et le lithium et la lamotrigine sont les plus antidépresseurs. (51)
(52)

Le choix prend également en compte les éventuels effets indésirables. Par exemple, les antipsychotiques sont efficaces mais plus à risque de dyskinésie tardive, de prise de poids, de sédation, de troubles sexuels.

Quand il persiste des symptômes, pour une plus grande efficacité, il peut être décidé d'associer plusieurs médicaments. Le plus souvent lithium et anticonvulsivant (valproate dans les formes à polarité maniaque ou lamotrigine dans les formes à polarité dépressive) ou lithium + antipsychotique atypique (quétiapine lors d'une dépression bipolaire ou d'une manie, olanzapine, rispéridone ou aripiprazole lors d'un épisode maniaque ou mixte).

D'une manière générale, la réponse au traitement dans le trouble bipolaire est modeste. L'étude EMBLEM, rapporte à 2 ans, un taux de rémission à 64% et de récupération fonctionnelle à 34%. (53)

Certaines études se sont intéressées à la réponse clinique en fonction du traitement mis en place, on retrouve alors des taux de réponse proche de 30% pour le lithium, 25% pour l'olanzapine, 10% pour le valproate et la lamotrigine et 0% pour la carbamazépine. (54)

Malgré les traitements, il existe un risque élevé de rechute et les effets indésirables sont fréquents et imprévisibles. (55)

On sait aujourd'hui qu'il est essentiel de traiter au plus tôt et de manière efficace les épisodes. En effet de nombreuses études ont montré que des délais plus longs avant le premier traitement sont associés à un moins bon pronostic, les phases symptomatiques sont alors plus longues, plus sévères, on retrouve plus de comorbidités. On constate également un impact négatif sur la qualité de vie et le fonctionnement cognitif. (56) (57)

Le lithium

Généralités

Le traitement de référence actuel, ou gold standard, dans le trouble bipolaire est le lithium. Il a survécu à divers courants pharmacothérapeutiques et reste un indispensable en psychopharmacologie contemporaine.

Outre ses effets anti maniaque et stabilisateur de l'humeur connus, il est le seul à avoir prouvé un effet anti-suicide en limitant l'agressivité et l'impulsivité. Il est modérément recommandé pour le traitement des phases dépressives aiguës. (58)

Le lithium est le traitement avec lequel on note une plus grande chance de réponse complète, on considère qu'un tiers des patients sont d'excellents répondeurs. (59)

Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action est encore loin d'être parfaitement connu. Ce que l'on sait c'est qu'il a un effet neuroprotecteur et qu'il améliore les fonctions cognitives.

Il agit via l'inhibition directe de l'enzyme glycogène synthase kinase-3-bêta (GSK3-bêta). Cette enzyme joue sur la plasticité cérébrale, la libération de médiateurs pro-inflammatoires, l'apoptose et la prolifération cellulaire et les processus neurodégénératifs. (60)

Il intervient également par inhibition directe sur l'inositol monophosphatase 1, mais aussi via l'inhibition indirecte de la protéine kinase C, et sur la régulation de l'adénylyl cyclase et de l'adénosine cyclique monophosphate.

De plus, certains articles récents ont mis en évidence l'effet direct du lithium sur le volume de matière blanche et sur la structuration synaptique. (61)

Effets indésirables

Cependant le lithium est chez certains patients à l'origine d'effets indésirables qui peuvent mener à l'arrêt du traitement. Les plus fréquemment rapportés sont les tremblements, les nausées, les diarrhées, le flou visuel et la sédation. Les plus connus à long terme sont les effets au niveau thyroïdien et rénal, menant à une surveillance régulière de la TSH et de créatinémie. On retrouve des résultats contradictoires dans les études à propos de la prise de poids. (62) (63)

En cas d'intoxication, on peut retrouver des complications neuropsychiatriques chroniques et irréversibles, la vie du patient peut même parfois être mise en danger.

La fenêtre thérapeutique est étroite, la surveillance biologique régulière est donc nécessaire.

Les antiépileptiques

Généralités

Ce sont les traitements les plus utilisés après le lithium, ils regroupent l'acide valproïque, la carbamazépine et la lamotrigine. Ils sont, à l'origine, utilisés dans le traitement de l'épilepsie. Chez l'enfant ils sont prescrits « hors AMM ».

Leur mécanisme d'action est, là aussi, peu certain. Mais il reposerait sur une inhibition des canaux sodiques voltage dépendant, avec une augmentation de la neurotransmission GABAergique et une inhibition Glutamatergique. D'une façon générale, ils auraient une fonction protectrice contre l'apoptose cellulaire au niveau cérébral.

Le valproate, terme utilisé pour décrire l'acide valproïque ainsi que ses dérivés, est un traitement dont l'efficacité en phase d'entretien a été prouvée pour le trouble bipolaire chez l'adulte. C'est un acide gras contenant huit atomes de carbone. Il a été testé comme alternative au lithium au cours des années 1980 et a été approuvé par la FDA pour le traitement de la manie aiguë en 1995.

Les effets indésirables

Les effets secondaires des anticonvulsivants sont principalement hépatiques, avec nécessité d'une surveillance biologique régulière. Mais aussi hématologiques avec un risque hémorragique, allergique avec parfois un syndrome de Lyell sous Lamotrigine. Ces molécules sont à l'origine de beaucoup d'interactions médicamenteuses. (64)

Le valproate est contre indiqué par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produit de santé (ANSM) chez les femmes en âge de procréer du fait des risques tératogènes, il entraîne des malformations du tube neural, des fentes palatines et des troubles du neurodéveloppement.

Les antipsychotiques

Ils agissent principalement sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

Au niveau des effets secondaires ils sont caractérisés par un risque accru de syndrome métabolique, de syndrome extrapyramidal, de prise de poids, de sédation, d'hyperprolactinémie, d'allongement de l'intervalle QT.

La quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole ont des propriétés thymorégulatrices démontrées. La rispéridone a un effet principalement anti maniaque. La quétiapine est le plus antidépresseur. (65)

Les facteurs prédictifs de réponse au traitement

Il existe un réel besoin en pratique clinique, à l'instauration de facteurs prédictifs de la réponse au traitement qui soient fiables et reproductibles.

A ce sujet, un des axes importants de la recherche actuelle est la pharmacogénétique, qui pourrait permettre une prise en charge personnalisée en fonction du génome du patient grâce à l'élaboration d'un score polygénique.

Les facteurs cliniques prédictifs principaux d'une bonne réponse thérapeutique sont : un âge de début tardif, l'absence de symptômes psychotique, une durée courte avant la mise en place du traitement, un schéma de type manie/dépression/euthymie. Un moindre effet est retrouvé en cas d'histoire familiale de trouble bipolaire, en l'absence d'épisode mixte ou à cycle rapide et s'il y a peu d'antécédents d'hospitalisation. (66) (67)

On note des facteurs prédictifs de réponse différents en fonction des traitements.

Pour le lithium les études ont pu définir les caractéristiques cliniques des patients ayant une bonne réponse comme ceux ayant : une rémission complète à l'introduction, une histoire familiale de trouble bipolaire, peu de comorbidités psychiatriques et un tempérament de base de type hyperthymique. (68)

Pour la carbamazépine on retrouve un profil prédictif de bonne réponse, en cas de trouble bipolaire atypique, d'un délire congruent à l'humeur, de comorbidités psychiatriques, d'anomalies structurelles cérébrales ou des pathologies révélées à l'électroencéphalogramme. (69)

Après screening du génome il a été retrouvé 2 SNP (THSD7A et SLC35F3), les Single Nucleotide Polymorphism correspondent à des variations mineures du génome où un seul nucléotide est modifié) et 2 gènes (ABCC1 et DISP II) en faveur d'une bonne réponse à la carbamazépine. (70)

Echelle d'évaluation

Nous n'avons retrouvé qu'une seule échelle évaluant la réponse au traitement dans le trouble bipolaire.

Il s'agit de l'échelle Alda, qui a été spécifiquement proposée en recherche pour évaluer rétrospectivement la réponse au lithium.

Cette échelle évalue la réponse thérapeutique sous lithium entre 10 = Réponse complète (pas de récurrences, pas de symptômes résiduels et récupération fonctionnelle complète) et 0 = pas de changement ou d'aggravation. Elle estime le lien causal entre amélioration clinique et traitement.

Revue de la littérature

Objectif et hypothèse

L'objectif de notre étude est d'évaluer par l'intermédiaire d'une revue de la littérature la réponse au traitement dans un sous-groupe de patient bipolaire présentant une forte charge neurodéveloppementale.

Nous essaierons notamment d'évaluer s'il existe des traitements à privilégier dans ce sous-groupe.

Nous recherchons également des prédicteurs de bonne ou de mauvaise réponse au traitement.

Nous formulons pour ce travail l'hypothèse que les patients ayant une trajectoire neuro développementale ne répondent pas de façon habituelle aux psychotropes.

Méthode

Question de recherche

Afin de cibler notre recherche depuis la thématique choisie, il a fallu élaborer une équation de recherche grâce au modèle PICO (Patient, Intervention, Comparateur, Outcome).

Ainsi ont été attribués pour *Patient* les personnes souffrant de trouble bipolaire ayant une possible trajectoire neurodéveloppementale.

Pour *Intervention* les traitements pouvant leur être proposés, aussi bien pharmacologiques que psychothérapeutiques.

Pour *Compareur* le placebo mais aussi tout autre traitement considéré comme traitement de référence.

Et en *Outcome* l'évaluation de l'efficacité du traitement proposé.

Puis nous avons créé l'équation de recherche à l'aide de termes ou mots clés qui ont été traduit en Mesh term ou en anglais.

De ce fait l'équation trouvée est la suivante :

bipolar AND treatment AND ("early onset" OR psy* OR autism* OR ASD OR ADHD OR "eating disorder" OR adolescent OR child* OR neurodev* OR genetic OR famil* OR "learning dis*")

Stratégie de recherche

Nous n'avons utilisé que la base de données Pubmed, qui nous a permis de trouver 13787 articles.

Pour des raisons pratiques le logiciel de gestion de références Zotero a été utilisé afin de permettre une meilleure gestion des données bibliographiques et des documents de recherche.

Critères d'éligibilité

Pour réaliser cette étude, nous avons retenu plusieurs critères d'inclusions.

Les articles sélectionnés étaient des essais cliniques, des méta-analyses, des essais contrôlés randomisés et des revues systématiques.

Nous avons choisi des textes anglophones ou francophones, accessibles entièrement et gratuitement. (Répondant au critère "Free Full Text" sur Pubmed)

Nous avons restreint aux études parues depuis moins de 5 ans afin d'obtenir les dernières données probantes sur le sujet.

Ces articles devaient aborder le traitement des patients bipolaires et répondant à au moins un critère en faveur d'une trajectoire neurodéveloppementale.

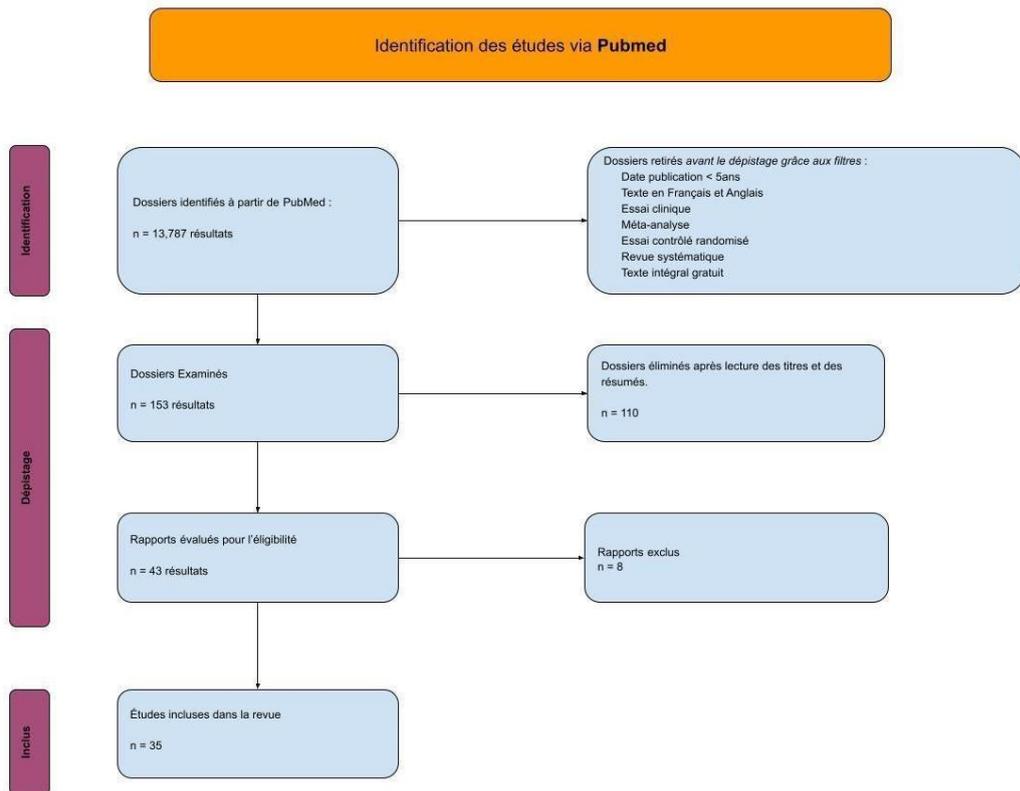
Ainsi 153 articles étaient éligibles pour une évaluation plus approfondie.

Extraction des données et évaluation de la qualité

La sélection des articles s'est effectuée en plusieurs étapes, la première a consisté en la lecture des titres, la deuxième a été faite par la lecture des résumés ou des abstracts, enfin la dernière étape a été réalisée par la lecture intégrale des articles afin de les étudier de manière plus approfondie.

De ce fait, la sélection finale comptait 43 articles.

Pour modéliser la stratégie de recherche et améliorer la qualité de la présentation des données, un diagramme de flux de modèle PRISMA a été réalisé.



Résultats

Le lithium

Nous avons retrouvé quatre études s'intéressant uniquement au lithium.

[Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study - PubMed \(nih.gov\)](#)

-La première étudie le lithium dans le traitement d'entretien de patients pédiatriques de 7 à 17 ans avec un diagnostic de trouble bipolaire. Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo avec comme critère de jugement principal le risque relatif d'arrêt de l'étude pour quelque raison que ce soit. Les patients recevaient du lithium pendant 24 semaines puis les répondeurs étaient randomisés pour continuer le lithium ou pour être titrés au placebo pendant 28 semaines.

La grande majorité des interruptions étaient dues à des rechutes, la plupart d'entre elles se produisant dans le groupe traité par placebo. L'arrêt en raison de symptômes d'humeur s'est produit chez 29 % des participants traités au lithium contre 71 % des participants traités avec le placebo. L'abandon pour d'autres raisons s'est produit à des taux aussi faibles dans les deux groupes.

Les participants du groupe lithium ont poursuivi leur traitement durant 20,7 semaines, alors que ceux du groupe placebo seulement sur 8,7 semaines, cette différence de durée était statistiquement significative. On peut donc dire que le lithium semble plus efficace que le placebo en phase d'entretien dans cette population.

La plupart des effets indésirables observés étaient d'intensité légère à modérée. Dans le groupe lithium 88 % en ont signalé au moins un, contre 64 % dans le groupe placebo.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne le gain de poids. Le lithium donne l'impression d'être globalement bien toléré dans cette population.

[Putative Mechanisms of Action and Clinical Use of Lithium in Children and Adolescents: A Critical Review - PubMed \(nih.gov\)](#)

-On a ensuite retrouvé une revue de la littérature incluant : des essais randomisés ouverts, des études combinées, des études d'augmentation et des séries de cas incluant au moins 5 patients. Ces études s'intéressent exclusivement à des échantillons pédiatriques. Cette revue avait pour objectif de fournir une synthèse des données publiées sur les mécanismes d'action possibles du lithium, ainsi que sur son utilisation dans des échantillons pédiatriques.

On retrouve de bonnes preuves soutenant l'efficacité du lithium dans le trouble bipolaire pédiatrique. Il apparaît particulièrement efficace dans les phases maniaques aiguës (niveau 1b), ainsi que dans la phase d'entretien du trouble dans la prévention des rechutes.

Cependant dans la manie aiguë, les antipsychotiques de deuxième génération, comme la rispéridone, peuvent être plus efficaces que le lithium. Un médiateur possible de la supériorité de la rispéridone peut être la comorbidité avec un TDAH, ce résultat est cohérent avec l'étude plus ancienne de Strober et al (71) qui a révélé une réponse plus faible du lithium chez les patients ayant des antécédents de TDAH.

Dans une étude comparant deux populations appariées selon l'âge et le sexe, l'une avec et l'autre sans diagnostic de TDAH. Lors des état maniaques, les patients TDAH ont moins bien répondu au traitement. Ils rapportent même une nette supériorité de la rispéridone sur le lithium et le valproate, sans différence entre ces deux-là. De plus, la rispéridone semblait apporter une amélioration plus rapide. (41) Ici les auteurs supposent que l'action du lithium serait plus spécifique à l'humeur alors que les antipsychotiques, ici la rispéridone, auraient un effet plus large, sur les dérèglements de l'humeur, l'hyperactivité et l'impulsivité.

L'efficacité du lithium sur les symptômes dépressifs des jeunes bipolaires est plus controversée. Si certaines études (niveau 2b) suggèrent une possible efficacité, d'autres sont plus décourageantes (niveau 1b pour manque d'efficacité). Les études ne soutiennent pas son utilisation dans la dépression unipolaire.

La rispéridone aurait montré une plus grande efficacité ainsi qu'une action plus rapide que le lithium en cas d'épisode dépressif. En cas de switch après échec d'un premier traitement, la rispéridone se serait montrée plus efficace qu'un switch vers du lithium ou de l'acide valproïque.

Chez les patients pédiatriques sans diagnostic de trouble bipolaire mais ayant des antécédents familiaux et présentant un épisode dépressif, le lithium n'a pas montré sa supériorité face au placebo.

Le profil de sécurité, à savoir la prise de poids et le risque de syndrome métabolique, était plus favorable avec le lithium qu'avec les antipsychotiques.

Le lithium peut être efficace sur l'agressivité et l'impulsivité, il peut donc être utilisé chez les jeunes présentant des idées suicidaires, des scarifications, des troubles des conduites. D'autres indications possibles, avec des preuves limitées, sont les crises aiguës dans le syndrome de Kleine-Levin, les symptômes comportementaux du syndrome de l'X-fragile et la prise en charge de la neutropénie induite par la clozapine ou la chimiothérapie.

[What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Nous avons également trouvé une revue de la littérature s'intéressant aux taux sériques optimaux de lithium pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire.

Avec des critères d'inclusion stricts, aucune étude n'a pu être sélectionnée, ce qui rend difficile la formulation de recommandations fondées sur des données probantes. Après avoir assoupli les critères d'inclusion, 7 essais ont pu être sélectionnés.

Pour les adultes, il a été trouvé un consensus sur le fait que le taux sérique de lithium à libération immédiate devait être de 0,60-0,80 mmol/L. Avec la possibilité de le réduire à 0,40-0,60 mmol/L en cas de bonne réponse mais de mauvaise tolérance ou de l'augmenter à 0,80-1,00 mmol/L en cas de réponse insuffisante et bonne tolérance.

Pour les enfants et les adolescents, il n'y a pas eu de consensus, mais la majorité des membres a approuvé la même recommandation.

[Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Enfin, nous nous sommes intéressés à une revue systématique recherchant des preuves de l'innocuité et de l'efficacité du lithium en monothérapie chez les enfants et les adolescents atteints de trouble bipolaire. Trente articles ont été évalués.

Les résultats démontrent une efficacité aiguë dans la manie chez presque 50 % des patients, ils montrent également une efficacité dans le traitement à long terme.

Pour le traitement initial de la manie aiguë ou de l'épisode mixte, la rispéridone a été plus efficace que les stabilisateurs de l'humeur, mais avait plus d'effets secondaires de type métabolique.

Lithium a été efficace en monothérapie et en association avec des antipsychotiques pour le traitement des épisodes maniaques aigus et mixtes. Il a montré une plus grande réponse dans les épisodes maniaques sans symptômes psychotiques et en l'absence de comorbidité du TDAH. Les adolescents avaient une meilleure réponse que les enfants prépubères. On ne peut conclure sur l'efficacité du lithium dans la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents, la seule étude trouve des taux de réponse relativement faibles. La tolérabilité était bonne à court terme, les effets secondaires les plus courants étaient des céphalées, la polyurie et les problèmes gastro-intestinaux.

Les antipsychotiques

Nous avons retrouvé six études s'intéressant aux antipsychotiques.

Dont deux portant spécifiquement sur la quétiapine, et deux sur la lurasidone dans la dépression bipolaire.

[Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials - PubMed \(nih.gov\)](#)

-La première, une revue sur deux essais cliniques randomisés, évaluant l'efficacité et l'innocuité globale de la quétiapine dans la prise en charge de la dépression bipolaire chez des patients âgés de 10 à 18 ans. Ici les taux de réponse et de rémission sous quétiapine n'étaient pas statistiquement significatifs par rapport au groupe placebo.

Cependant la quétiapine s'est avérée être un médicament relativement sûr, les effets secondaires les plus courants étant les céphalées, la somnolence, les troubles gastriques et la prise de poids. Il y avait une augmentation significative des taux de triglycérides, mais aucun autre effet métabolique n'a été signalé.

[Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)

-La deuxième, une revue systématique de mars 2016 qui cherchait à déterminer l'efficacité et l'acceptabilité de la quétiapine en monothérapie dans le traitement des enfants et des adolescents souffrant de dépression bipolaire.

L'efficacité était évaluée à l'aide d'échelles d'évaluation de la dépression bipolaire. Et les taux de réponse et de rémission étaient également mesurés. De plus, l'acceptabilité et la tolérabilité étaient déterminées respectivement par le taux d'abandon global et le taux d'abandon en raison d'événements indésirables.

Les résultats dans le groupe traité par la quétiapine n'étaient pas supérieurs à celui du groupe placebo, les taux de réponse et de rémission combinés n'étaient pas différents entre les deux groupes. Elle n'a pas permis de réduire la sévérité des symptômes dépressifs mesurés par l'impression clinique globale. Le taux d'abandon global combiné et le taux d'abandon en raison d'événements indésirables n'étaient pas différents entre les deux groupes. De plus, son acceptabilité et sa tolérabilité n'étaient pas non meilleures que celles du placebo.

Les résultats de cette revue systématique suggèrent donc que la quétiapine en monothérapie, n'est pas efficace dans le traitement aigu de la dépression bipolaire chez les enfants et les adolescents.

[C-reactive protein and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar I depression: Results from a placebo-controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Ensuite un premier essai contrôlé randomisé étudiant le lurasidone, un antipsychotique atypique administré par voie orale ayant une affinité élevée pour les récepteurs D2, 5-HT2A et 5-HT7. Il a démontré des effets antidépresseurs.

Cette étude visait à étudier les associations entre les niveaux de protéine C-réactive, marqueur de l'inflammation systémique, avant le traitement et les changements dans les symptômes dépressifs et sur la cognition. En effet le rôle de l'inflammation dans les troubles de l'humeur a été examiné et on retrouve une inflammation accrue dans les phases maniaques et dépressives. (72)

Cette étude a été réalisée sur 6 semaines, contrôlée en double aveugle, chez des jeunes de 10 à 17 ans souffrant de dépression bipolaire. L'efficacité a été mesurée avec l'échelle d'évaluation de la dépression pour enfants révisée (CDRS-R) et une amélioration de 50 % ou plus était considérée comme une réponse. La fonction cognitive a été évaluée avec la batterie informatisée Brief Cogstate. Les analyses ont été ajustées en fonction de l'IMC de départ, ainsi que de l'âge.

Ces résultats suggèrent que les jeunes patients souffrant de dépression bipolaire avec un poids normal et des niveaux plus élevés de CRP avant le traitement peuvent montrer une plus grande amélioration, ajustée au placebo, des symptômes dépressifs et des performances cognitives lorsqu'ils sont traités avec la lurasidone. On pourrait peut-être utiliser la CRP comme facteur prédictif de réponse au traitement.

[Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Puis un deuxième autre essai contrôlé étudiant la lurasidone, conçu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la lurasidone pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez les enfants et adolescents atteints de trouble bipolaire. 350 enfants et adolescents dans 28 sites aux États-Unis et 36 sites non américains (en Bulgarie, Colombie, France, Hongrie, Mexique, Philippines, Pologne, Russie, Corée du Sud, Ukraine) ont participé à cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, d'une durée de 6 semaines. Il y avait deux critères de stratification : le groupe d'âge (10-14 ans contre 15-17 ans lors du dépistage) et le statut d'utilisation de psychostimulant utilisé dans le TDAH.

La principale mesure d'efficacité était la variation moyenne entre le départ et la semaine 6 du score total du CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised : échelle semi-structurée de 17 points remplie par un clinicien qui évalue la sévérité des symptômes liés à la dépression.) La réponse au traitement a été définie comme une réduction supérieure ou égale à 50 % de la valeur initiale. Le critère d'évaluation secondaire était le changement moyen entre le départ et la semaine 6 de l'échelle sur l'impression globale clinique-bipolaire (CGI-BP-S)

Le traitement par la lurasidone a été associé à une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo pour les critères de jugement principaux et secondaires, ainsi que pour les mesures de l'anxiété, de la qualité de vie et du fonctionnement global.

Les taux d'abandon en raison d'événements indésirables étaient les mêmes pour les deux groupes : 1,7 %. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées et la somnolence. Le traitement par la lurasidone a été associé à peu d'effets sur le poids et les paramètres métaboliques.

Il n'y a eu aucun suicide rapporté dans aucun des deux groupes. Le taux de virage maniaque était comparable dans les deux groupes.

[First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update \[Internet\] - PubMed \(nih.gov\)](#)

-A la suite de ça, nous nous sommes intéressés à une revue systématique sur les antipsychotiques de première et de deuxième génération pour le traitement de diverses affections psychiatriques et comportementales chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (≤ 24 ans). 135 études ont été incluses.

Aucune des preuves n'a été classée comme étant de haute qualité, nous ne reprendrons que les résultats ayant une force modérée.

Dans le trouble bipolaire, par rapport au placebo, les antipsychotiques diminuent les symptômes de manie et légèrement les symptômes dépressifs. Ils améliorent dans une faible mesure le fonctionnement global.

La quétiapine ne fait peu ou pas de différence dans la dépression.

L'olanzapine était plus nocive pour la prise de poids et d'indice de masse corporelle que les autres.

[Asenapine pharmacokinetics and tolerability in a pediatric population - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Enfin nous avons trouvé un essai étudiant l'asénapine, antipsychotique atypique caractérisé par une affinité plus élevée pour le récepteur 5HT2A par rapport au récepteur D2. Il est approuvé aux États-Unis pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire.

L'objectif était de caractériser les propriétés pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérabilité de l'asénapine sublinguale administrée de 1 à 10 mg deux fois par jour pendant 12 jours maximum chez des patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un trouble schizophrénique, d'un trouble bipolaire ou d'un autre trouble psychiatrique.

L'asénapine était généralement sans danger et bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la dysgueusie, la sédation et l'hypoesthésie buccale. Les données pharmacocinétiques et de sécurité étaient similaires à celles observées dans la population adulte. Les facteurs intrinsèques n'ont eu aucun impact significatif sur l'exposition à l'asénapine, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans la population pédiatrique.

Les antiépileptiques/ anticonvulsivants

Il n'a été retrouvé que deux articles portant sur l'utilisation des antiépileptiques.

[Valproate for acute mania - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Une revue de la littérature portant sur 25 essais contrôlés randomisés et 3 252 participants, âgés de 3 à 82 ans, reprenant le rôle du valproate dans la manie aiguë, son efficacité et sa tolérance.

Le valproate a pu être comparé à un placebo mais aussi à des traitements pharmacologiques alternatifs ou à une combinaison de traitements pharmacologiques.

Pour l'efficacité, le critère de jugement principal était le taux de réponse. Pour la tolérance, le critère était le nombre de participants présentant un effet indésirable.

Chez les adultes, des preuves de haute qualité ont montré que le valproate induit une réponse légèrement plus élevée par rapport au placebo

Des preuves de qualité modérée ont révélé qu'il y avait probablement peu ou pas de différence dans les taux de réponse entre le valproate et le lithium.

Chez les adultes, des preuves de faible qualité ont révélé qu'il pourrait y avoir peu ou pas de différence dans le taux de réponse entre le valproate et l'olanzapine.

Les preuves restaient incertaines pour ce qui concerne les populations d'enfant et d'adolescent. Mais aussi concernant la différence d'efficacité face au risperdal, ainsi que les données sur la tolérance.

[Anticonvulsants for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Their Efficacy - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Par ailleurs une revue systématique, portant sur 24 essais contrôlés randomisés qui ont évalué le bénéfice des anticonvulsivants chez les patients de moins de 18 ans. Les anticonvulsivants pouvaient être prescrit pour un trouble bipolaire ou pour la gestion de l'agressivité récurrente. Le valproate était l'anti convulsivant le plus étudié.

Globalement on ne constate pas de leur efficacité comme stabilisateur de l'humeur chez les enfants. En effet, sur trois essais contrôlés par placebo, le valproate n'a pas montré sa supériorité. Dans quatre essais, le valproate était inférieur à la rispéridone.

Dans plusieurs petits essais monocentriques, le valproate montrait son efficacité pour la prise en charge de l'agressivité récurrente.

Les études comparatives

Nous avons retrouvé 7 articles comparant les thymorégulateurs entre eux, dont cinq qui comparaient le lithium et la quétiapine:

[Changes in the brain structural connectome after a prospective randomized clinical trial of lithium and quetiapine treatment in youth with bipolar disorder - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le premier, un essai clinique randomisé contrôlé par placebo avait pour objectif de déterminer si l'organisation neuroanatomique est altérée chez les jeunes atteints de trouble bipolaire. Si de telles altérations prédisent la réponse au traitement en particulier le lithium et la quétiapine. Et si elles sont normalisées par le traitement.

Les jeunes âgés de 10 et 18 ans, atteints de trouble bipolaire ont été randomisés pour recevoir un traitement, à double insu, avec de la quétiapine ou du lithium et ont été évalués chaque semaine.

Des images d'IRM haute résolution ont été recueillies auprès d'enfants et d'adolescents qui connaissaient un épisode mixte ou maniaque et de jeunes en bonne santé.

Ont été observées les différences anatomiques avant le traitement entre les jeunes bipolaires et les jeunes en bonne santé. Ils ont retrouvé des différences au niveau du gyrus frontal inférieur droit, de l'aire motrice, de l'insula, le gyrus parahippocampique droit, du gyrus pariétal supérieur droit et au niveau du lobule paracentral gauche.

Puis ils ont observé les changements dans les paramètres du réseau neuroanatomique après le traitement chez les jeunes atteints de trouble bipolaire.

Ces paramètres se sont normalisés après le traitement. De plus, ces modifications étaient corrélées à l'amélioration des symptômes maniaques, mais ne différaient pas entre les deux thérapies médicamenteuses.

[A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Lithium Versus Quetiapine for the Treatment of Acute Mania in Youth with Early Course Bipolar Disorder - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le deuxième, un essai clinique randomisé en double aveugle sur six semaines, étudiait 109 patients. L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérabilité du lithium (taux sérique cible de lithium était de 1,0 à 1,2 mEq/L) par rapport à la quétiapine (dose cible de 400 à 600 mg) pour le traitement des épisodes maniaques ou mixtes chez les jeunes atteints d'un trouble bipolaire. L'objectif secondaire était de déterminer le rôle des facteurs cliniques, sociodémographiques et cognitifs dans la prédiction de la réponse au traitement.

La réponse a été évaluée en utilisant l'échelle d'évaluation de la manie de Young.

La plupart des participants de cette étude ont connu une réponse clinique et ce dans les deux groupes.

Cependant les participants recevant la quétiapine ont montré une réduction significativement plus importante du score YMRS que ceux du groupe lithium. Le taux de réponse a été de 72 % dans le groupe quétiapine et de 49 % dans le groupe lithium. La quétiapine était donc supérieure en termes de taux de réponse et de réduction globale des symptômes.

Moins de la moitié des participants à cette étude ont obtenu une rémission symptomatique, aucune différence dans les taux de rémission entre les groupes n'a pu être observée.

On notait plus de réponses chez les participants ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire, sans antécédent de traitement psychopharmacologique et plus spécifiquement sans antécédent d'utilisation de stimulants donc de TDAH associé.

Les patients traités au lithium qui avaient des antécédents familiaux de trouble bipolaire étaient quatre fois plus susceptibles de répondre au traitement.

Les participants recevant de la quétiapine ont présenté plus de somnolence, d'étourdissements et de prise de poids.

[Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth With Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-La troisième, une étude randomisée en double aveugle et contrôlée, comparait les effets du traitement par lithium et de la quétiapine sur les systèmes fonctionnels liés aux fonctions cognitives à l'aide de l'IRM fonctionnelle chez les jeunes maniaques atteints de trouble bipolaire.

En effet de multiples déficits cognitifs ont été établis chez les patients atteints de trouble bipolaire, y compris des troubles de l'attention et de la mémoire de travail. Les effets des différents traitements sur ces déficits et les systèmes cérébraux en cause restent à établir.

Un test de performance a été réalisé sur 55 contrôles sains et à 71 jeunes atteints de trouble bipolaire (en phase mixte/maniaque) afin d'évaluer la vigilance et la mémoire de travail au cours d'études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, réalisés avant le traitement et aux semaines 1 et 6.

Après les tests de départ, les patients ont été assignés au hasard à un traitement en double aveugle de 6 semaines soit avec du lithium soit avec de la quétiapine. Puis ont été évaluées les interactions cérébrales régionales pendant une tâche.

Au départ, les jeunes souffrant de trouble bipolaire présentaient une connectivité réduite entre le cortex cingulaire antérieur bilatéral et le cortex préfrontal latéral ventral gauche et l'insula gauche. Ils présentaient également une connectivité accrue entre le cortex préfrontal latéral ventral gauche et le pôle temporal gauche, le cortex fronto-orbital gauche et le gyrus post-central droit, et l'amygdale droite et le pôle occipital droit par rapport aux témoins. Ces régions sont liées au traitement sensoriel, à la réactivité affective et au contrôle cognitif.

Au suivi d'une semaine, le traitement par quétiapine, mais pas par lithium, a entraîné un changement significatif des schémas de connectivité vers ceux des témoins. Mais il n'a pas été montré de corrélations significatives entre le changement de connectivité et les symptômes de manie lors d'un suivi d'une semaine, ce qui suggère que l'amélioration de la connectivité et la sévérité des symptômes peuvent suivre des évolutions quelque peu différentes.

À la semaine 6, les patients ont montré une normalisation significative de la connectivité cérébrale, il n'y avait plus aucune différence entre les traitements.

[Differential effect of quetiapine and lithium on functional connectivity of the striatum in first episode mania - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le quatrième qui partait du postulat que les patients atteints de manie peuvent présenter des difficultés de régulation des émotions et des déficits des fonctions cognitives telles que l'attention, l'inhibition et la mémoire de travail, qui sont généralement liés à l'intégrité fonctionnelle des circuits neuronaux reliant le cortex préfrontal aux structures sous-corticales et limbiques.

Dans cet essai contrôlé randomisé en simple aveugle, les patients ont été stabilisés pendant au moins 2 semaines sous lithium et quétiapine, puis assignés au hasard à un traitement par lithium ou par quétiapine pendant 12 mois.

Une évaluation des effets du traitement, et de leur effet sur la connectivité fonctionnelle striatale était réalisée par IRM fonctionnelle à l'état de repos : au départ, à 3 mois et à 12 mois. Ces résultats étaient comparés à des IRM de témoins sains.

Au départ, les patients présentaient une connectivité réduite dans les systèmes cortico-striatal dorsal et caudal par rapport aux témoins sains. Ils ont également montré une connectivité accrue dans un circuit reliant le striatum ventral au cortex orbitofrontal médial, au cervelet et au thalamus.

Les anomalies de connectivité se sont normalisées dans les deux groupes à 12 mois, mais les changements sont survenus plus tôt dans le groupe traité au lithium, visibles dès 3 mois.

Les résultats sont donc en faveur de l'utilisation du lithium par rapport à la quétiapine et pointent vers un thème récurrent qui implique le striatum ventral comme un coupable majeur dans la médiation des symptômes maniaques et potentiellement l'effet pharmacologique du traitement.

[Childhood trauma and treatment outcomes during mood-stabilising treatment with lithium or quetiapine among outpatients with bipolar disorder - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le cinquième, un essai qui étudie l'effet des traumatismes dans l'enfance sur la réponse au traitement par lithium ou quétiapine, en évaluant la gravité des symptômes et l'impact sur le fonctionnement.

Bien que les participants avec antécédents traumatiques aient présenté des symptômes plus graves, il n'a pas été montré de différence quant à la réponse thérapeutique au cours des 24 semaines de traitement.

[Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Puis nous avons trouvé une recherche documentaire systématique étudiant le traitement d'entretien dans la forme juvénile du trouble bipolaire, reprenant 16 essais portant sur 9 traitements et 1773 sujets. Ont été pris en compte, des essais contrôlés randomisés en aveugle mais également des essais ouverts, non contrôlés et non randomisés mais toujours en prospectif d'une durée minimale de 6 mois.

Il y avait trop peu d'essais portant sur chaque agent pour permettre des comparaisons significatives des traitements individuels. Cependant, les classes de traitements peuvent être triés dans l'ordre suivant selon le taux de réponse clinique : un traitement combiné > aux anticonvulsivants > au lithium > aux antipsychotiques de deuxième génération. Mais les différences étaient statistiquement faibles. Le taux moyen de réponse clinique était de 66,8 %.

Les effets indésirables comprenaient notamment l'altération cognitive, la prise de poids et les symptômes gastro-intestinaux. Dans l'ensemble, les traitements combinés et le lithium étaient associés à des taux plus élevés d'effets indésirables (23,4 % à 23,9 %) que les monothérapies avec antipsychotiques (20,0 %) ou les anticonvulsivants (14,1 %). Les taux d'arrêt précoce étaient en moyenne de 49,8 %.

Les traitements combinés ont donné des résultats significativement supérieurs, néanmoins les données disponibles ne plaident pas en faveur d'une utilisation d'une association en première intention. Plusieurs recommandations internationales proposent de commencer par une monothérapie et d'envisager des combinaisons uniquement en cas d'inefficacité.

En moyenne, 71,6 % de tous les sujets répondaient également aux critères diagnostiques du TDAH, et un facteur intéressant mais inexpliqué est un taux de réponse plus élevé lors d'un TDAH concomitant.

[A randomized controlled trial comparing lithium plus valproic acid versus lithium plus carbamazepine in young patients with type 1 bipolar disorder: the LICAVAL study - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Pour finir, dans cet essai randomisé, monocentrique, ouvert et à groupes parallèles qui a été mené de janvier 2009 à décembre 2012 dans un hôpital de São Paulo, au Brésil. Les 64 participants étaient âgés de 18 à 35 ans et ont été suivis pendant 2 ans.

L'objectif de cet essai était de comparer l'efficacité et la tolérance de: lithium + acide valproïque/VPA) par rapport à lithium + carbamazépine (Li/CBZ) dans le traitement du trouble bipolaire de type 1 à n'importe quelle phase de la maladie chez les jeunes.

Le critère de jugement principal était le nombre de participants obtenant une réponse thérapeutique ou maintenant une rémission.

Il n'a été noté aucune différence entre les groupes dans les scores CGI-BP ou dans tout autre résultat. Pour information *la Clinical Global Impression – Improvement scale* est une évaluation par un clinicien de l'amélioration de l'état d'un patient dans le temps, après prescription d'un traitement ou après son arrêt. D'abord une évaluation globale sur une échelle de 7 points avant l'instauration du traitement qui doit prendre en compte : - la symptomatologie actuelle - le comportement - l'impact du trouble sur le fonctionnement. Puis elle peut être cotée de manière répétée pour objectiver l'évolution clinique d'impression globale pour une utilisation dans le trouble bipolaire.

Il n'a pas été rapporté non plus de différence significative en termes d'effet secondaire.

Les autres types de traitements pharmacologiques

Nous avons également trouvé 6 essais ou protocoles concernant d'autres classes de traitement pharmacologiques.

A propos de la N acétylcystéine nous avons trouvé deux articles :

La N-acétylcystéine (NAC) est un acide aminé qui traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Lorsqu'il est ingéré, il augmente les niveaux de cystéine et permet la synthèse de plus de glutathion dans le cerveau. Le glutathion est un antioxydant intracellulaire omniprésent qui maintient l'équilibre oxydatif dans une cellule et est capable de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène.

Les dommages oxydatifs et les troubles de l'oxydoréduction semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse des troubles psychiatriques en raison de la vulnérabilité du cerveau aux effets toxiques des radicaux libres d'oxygène.

La NAC régule également les voies glutaminergiques qui ont été identifiées comme voie pathologique potentielle dans les troubles psychiatriques, y compris la dépression et la schizophrénie.

Enfin, la NAC a des propriétés anti-inflammatoires en réduisant les cytokines inflammatoires. Les voies inflammatoires sont dérégulées chez les personnes déprimées, et ces voies sont susceptibles d'affecter la production de neurotransmetteurs et de contribuer à la pathologie du trouble.

Son utilisation clinique la plus courante est comme antidote du paracétamol, mais des essais cliniques chez des adultes ont fourni des preuves convaincantes suggérant l'efficacité de la NAC dans le trouble bipolaire.

[Findings from a pilot open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of pediatric mania and hypomania - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le premier est un essai ouvert de 12 semaines qui étudiait la N-acétylcystéine pour le traitement de la manie et de l'hypomanie chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans atteints d'un trouble bipolaire.

L'innocuité de la NAC dans les populations pédiatriques a également été démontrée dans des essais sur des enfants et des adolescents atteints de TSA, de TOC, de comportements d'automutilation non suicidaires et dépendance au cannabis.

Sur les 40 participants, certains recevaient une monothérapie par la NAC tandis que les autres ont reçu une bithérapie (aripiprazole, ziprasidone, bupropion, olanzapine ou venlafaxine). On note un taux d'abandon élevé avec seulement 53 % des patients ayant terminé les 12 semaines.

Les symptômes ont été évalués à l'aide de l'échelle d'évaluation de la manie de Young (YMRS), de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HDRS), de

l'échelle d'évaluation de la dépression des enfants (CDRS) et de l'échelles d'impression clinique globale (CGI) de gravité (CGI-S) et d'amélioration (CGI-I) pour la manie et la dépression.

Il y a eu une réduction significative des scores moyens des échelles YMRS, HDRS et CDRS. La NAC a conduit à des améliorations significatives des symptômes maniaques, mais aussi des symptômes dépressifs, et a été très bien tolérée.

[N-Acetylcysteine as a novel rapidly acting anti-suicidal agent: A pilot naturalistic study in the emergency setting - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le deuxième évalue son effet chez trente patients se présentant à la suite d'une IMV pour évaluer son potentiel en tant qu'agent anti-suicidaire à action rapide comparé au traitement de soutien standard aux urgences.

Les symptômes ont été mesurés à l'aide de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg et de l'échelle d'impression clinique globale au moment de la présentation, à 24 heures et à sept jours.

Les deux groupes ont montré une réduction significative de la suicidalité. Cependant, il y avait une plus grande réduction de la suicidalité et des symptômes dépressifs sévères dans le groupe NAC par rapport au groupe sans NAC une semaine après la présentation.

[Nutraceuticals and nutritional supplements for the treatment of bipolar disorder: protocol for a systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Nous avons trouvé un protocole de recherche sur les nutraceutiques et les compléments alimentaires dans le trouble bipolaire.

Un nutraceutique est défini comme toute substance considérée comme un aliment, une partie d'un aliment, une vitamine, un minéral ou une plante qui offre des avantages pour la santé, il combine les mots nutriment et pharmaceutique.

En effet, les traitements pharmacologiques de première ligne pour le trouble bipolaire peuvent être à l'origine de beaucoup d'effets secondaires.

Ce protocole de revue systématique vise à répondre à la question : chez les patients atteints de trouble bipolaire, comment l'utilisation de traitements nutraceutiques réduit les symptômes dépressifs et maniaques en comparaison à un placebo ?

[Transient effects of multi-infusion ketamine augmentation on treatment-resistant depressive symptoms in patients with treatment-resistant bipolar depression - An open-label three-week pilot study - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Cette étude sur trois semaines a inclus 38 patients atteints de dépression résistante. Elle étudie l'efficacité et les répercussions fonctionnelles cérébrales de la kétamine en perfusion multiple (9 injections)

L'efficacité est évaluée à l'aide de l'échelle de la dépression de Hamilton. La fonction cérébrale a quant à elle été évaluée par la densité de connectivité fonctionnelle globale (gFCD).

Cet essai suggère que le traitement avec plusieurs perfusions de kétamine, lorsqu'il est associé à un stabilisateur de l'humeur, pourrait soulager efficacement les symptômes dépressifs de façon transitoire, ici pendant une semaine. Mais on note des rechutes dès la deuxième semaine.

Des altérations cérébrales fonctionnelles ont été détectées jusqu'à trois semaines après la première perfusion de kétamine.

[Efficacy of adjunctive *Garcinia mangostana* Linn \(mangosteen\) pericarp for bipolar depression: study protocol for a proof-of-concept trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Nous avons retrouvé un deuxième protocole de recherche s'intéressant au garcinia.

Le garcinia mangostana Linn, communément appelé mangoustan, est un fruit tropical. Les propriétés du péricarpe peuvent réduire le stress oxydatif, l'inflammation et améliorer la neurogenèse, en faisant une thérapie complémentaire prometteuse pour la dépression bipolaire. Il réduit les niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 et le facteur de nécrose tumorale- α , supprime la cyclooxygénase et l'oxyde nitrique synthase et atténue les niveaux de protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) in vitro. Le péricarpe du mangoustan joue également un rôle sur les neurotransmetteurs et de leurs récepteurs, y compris l'acétylcholine, l'acétylcholine estérase et les récepteurs de la 5-hydroxytryptamine 2A, ces derniers étant une cible commune pour certains antipsychotiques et antidépresseurs.

Une étude pilote utilisant 1 000 mg/jour de péricarpe de mangoustan pendant 180 jours en complément d'un traitement antipsychotique de la schizophrénie a rapporté des résultats positifs. Cet essai contrôlé par placebo en double aveugle a révélé une réduction significative des symptômes de dépression mesurés sur l'échelle de Montgomery-Åsberg. (73)

Les personnes atteintes de trouble bipolaire ont souvent une récupération sous-optimale avec les traitements conventionnels. La phase dépressive est plus réfractaire aux thérapies actuelles, qui sont généralement plus efficaces en phase maniaque.

Cet essai clinique aurait pour objectif de comparer l'effet de l'adjonction au traitement habituel de 1000mg de mangoustan par rapport à un placebo. Il serait conduit sur 24 semaines et l'efficacité serait évaluée à l'aide de l'échelle de la dépression de Montgomery-Åsberg.

[Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: Effects on actigraphy-derived sleep parameters - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Enfin nous avons analysé un article sur les lunettes anti-lumière bleue.

De nombreux patients rapportent un changement soudain du sommeil comme premier signe d'un épisode maniaque émergent. Avec l'hypomanie, le besoin subjectif de sommeil et la motivation pour aller au lit diminuent. La manie interfère généralement avec le jugement des patients et leur capacité à se conformer au traitement. Même avec une bonne coopération du patient, la restauration pharmacologique du sommeil pendant la manie peut être difficile et peut nécessiter de fortes doses d'antipsychotiques, de sédatifs et d'hypnotiques.

Le premier rapport sur la thérapie par l'obscurité a montré une transition presque instantanée d'un sommeil irrégulier à un sommeil régulier, concomitante à une stabilisation de l'humeur.

La découverte du récepteur de la lumière du jour, la cellule ganglionnaire rétinienne intrinsèquement photosensible, qui est principalement sensible à la lumière bleue, a ouvert la voie à l'utilisation de lunettes anti-lumière bleue comme moyen de créer une obscurité virtuelle pour le cerveau.

Cette étude porte donc sur 20 patients hospitalisés souffrant de trouble bipolaire dans un état maniaque et âgés de 18 à 70 ans. Ils ont été recrutés dans cinq cliniques en Norvège de février 2012 à février 2015. Les participants ont été répartis au hasard pour porter des lunettes anti-lumière bleue ou un placebo entre 18h et 08h pendant sept nuits consécutives. Le sommeil et l'éveil ont été surveillés par actigraphie.

L'efficacité moyenne sur le sommeil du groupe lunette anti-lumière bleue était significativement plus élevée à partir de la nuit 5 par rapport au groupe placebo. Le groupe lunette anti-lumière bleue a reçu un traitement hypnotique moins intensif et a montré une efficacité du sommeil significativement plus élevée ainsi qu'un sommeil plus réparateur comparé au groupe placebo.

Les psychothérapies

Enfin concernant les psychothérapies ou intervention sur le mode de vie, nous avons trouvé 10 articles.

Trois d'entre eux s'intéressent à la thérapie familiale, en effet des travaux antérieurs ont montré que les environnements familiaux conflictuels et la froideur maternelle sont prédictifs de la récurrence chez les adultes et les jeunes bipolaires. (74) Certaines études étendent même ces résultats pour suggérer qu'un environnement familial positif peut servir de tampon contre l'aggravation des symptômes de l'humeur et peut contribuer à une évolution plus favorable de la maladie au fil du temps.

[Child- and Family-Focused Cognitive Behavioral Therapy for Pediatric Bipolar Disorder: Applications for Suicide Prevention - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le premier, un essai clinique randomisé, comparait la thérapie cognitivo-comportementale axée sur l'enfant et sa famille par rapport à la psychothérapie classique, sur la prévention du suicide. On retrouvait 71 participants âgés de 7 à 13 ans atteints de trouble bipolaire. Les deux traitements consistaient en 12 séances hebdomadaires puis 6 séances mensuelles. Avec pour objectif de travailler sur la régulation émotionnelle, d'apprendre à résoudre ses problèmes, d'améliorer l'estime de soi et d'apaiser les conflits intra-familiaux.

On notait une comorbidité avec un TDAH chez 79% des patients, c'était la comorbidité la plus fréquente.

L'engagement dans les soins était plus important dans le groupe thérapie familiale, on note plus de participation aux séances, et une plus grande proportion terminant le programme. Tous les jeunes ont significativement amélioré l'intensité des idées suicidaires, mais les différences entre les groupes n'étaient pas significatives. Cependant les jeunes suivant la thérapie familiale ont amélioré de façon plus significative leurs symptômes de manie et de dépression.

[Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le deuxième, un essai clinique randomisé multicentrique portait sur 127 patients. Le recrutement s'est effectué sur 5 ans et le suivi sur 4 ans. Il s'intéressait aux jeunes âgés de 9 à 17 ans, dont les parents, au premier ou au deuxième degré sont atteints de trouble bipolaire.

L'objectif était de savoir si une intervention précoce par une thérapie familiale spécialisée, avec psychoéducation, formation en communication et gestion du conflit, pouvait retarder les nouveaux épisodes thymiques chez les jeunes à risque élevé. Ils comparaient cette thérapie familiale à la psychothérapie habituelle. Une prise en charge médicamenteuse était possible dans les deux bras de l'étude.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes à propos du temps de récupération. Cependant, la thérapie familiale était associée à des intervalles plus longs entre les rechutes.

[Early intervention for youth at high risk for bipolar disorder: A multisite randomized trial of family-focused treatment - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le troisième était un protocole pour un essai clinique randomisé multicentrique, étudiant la thérapie familiale chez les jeunes à haut risque de trouble bipolaire en stade prodromique. Avec pour objectif de réduire la fréquence et l'intensité des conflits au sein des familles et d'améliorer leur résolution.

La randomisation s'effectue entre un groupe de thérapie familiale de 12 sessions en 4 mois et un groupe de thérapie classique avec 6 sessions individuelles et familiales sur 4 mois. Les traitements pharmacologiques sont prescrits dans les deux groupes.

Le recrutement a déjà été effectué sur des patients âgés de 9 à 17 ans ayant un diagnostic de trouble bipolaire, de trouble dépressif majeur ou de symptômes thymiques et ayant au moins un parent au premier ou au deuxième degré avec des antécédents de trouble bipolaire.

Certains participants passeront une IRM fonctionnelle avant et après le traitement tout en effectuant des tâches d'évaluation faciale et de résolution de problèmes familiaux conçues pour activer les circuits cortico-limbiques. Des évaluateurs indépendants évalueront le statut des participants tous les 4 à 6 mois pendant 4 ans au maximum. Regarder si dans le groupe thérapie familiale on note une diminution plus importante de l'activation de l'amygdale ou une augmentation de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral, ventrolatéral ou antérieur médial.

D'un point de vue clinique, seront examinés les trajectoires des symptômes et les rechutes.

[Early intervention for adolescents at-risk for bipolar disorder: A pilot randomized trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy \(IPSRT\) - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Une étude évaluait la thérapie centrée sur le sommeil et les rythmes sociaux pour retarder ou prévenir les symptômes thymiques. Cette étude portait sur 42 adolescents à risque de trouble bipolaire, âgé de 12 et 18 ans sans diagnostic de trouble bipolaire et avec un parent bipolaire. Ils ont été randomisés pour recevoir la thérapie sociale et du sommeil ainsi que la thérapie de référence ou seulement la thérapie de référence.

L'objectif central de cette thérapie est de régulariser les rythmes quotidiens et de faciliter une bonne hygiène du sommeil pour favoriser la stabilité de l'humeur. En effet, le sommeil dérégulé est un symptôme central des épisodes maniaques et dépressifs. Les troubles du sommeil et la dysrégulation circadienne sont également un facteur de risque de rechute chez les personnes biologiquement vulnérables. Il a même été démontré une association entre les troubles du sommeil et le suicide chez les adolescents. (75)

L'évaluation était faite en aveugle et étudiait les résultats au départ, à 3 et à 6 mois. Les participants portaient un actimètre pour mesurer les schémas veille/sommeil pendant 7 jours au départ et à 6 mois. Les critères de jugement principaux comprenaient les symptômes thymiques et non thymiques et les troubles du sommeil.

Dans cette étude les jeunes à haut risques se sont engagés dans la thérapie à des taux élevés, rendant le traitement généralement acceptable. Cependant, la fréquentation était irrégulière, les jeunes n'ont assisté qu'à la moitié des séances prévues.

Aucune des mesures subjectives, par auto déclaration ou déclaration par les parents, de l'humeur, des symptômes psychiatriques autres ou du sommeil ne différait de manière significative entre les groupes.

Cependant, il a été détecté un signal faible de différence entre les groupes sur les symptômes d'hypomanie via des évaluations de cliniciens en aveugle.

Ensuite nous avons trouvé trois articles évaluant l'activité physique sous différente forme. En effet, on connaît aujourd'hui les bienfaits de l'activité physique sur l'humeur et la qualité de vie même si les preuves restent limitée. (76) Toutefois dans le trouble bipolaire on note des niveaux inférieurs d'activité physique et une plus grande sédentarité. (77)

[Physical Activity as a Predictor of Clinical Trial Outcomes in Bipolar Depression: A Subanalysis of a Mitochondrial-Enhancing Nutraceutical Randomized Controlled Trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le premier est la sous-analyse d'un essai contrôlé randomisé qui a pour but d'explorer la relation entre l'activité physique, les traitements et les résultats cliniques dans la dépression bipolaire.

Elle étudie au départ 145 participants qui ont été randomisés pour recevoir de la N-acétylcystéine seule, de la N-acétylcystéine avec une combinaison de nutraceutiques (choisis pour leur potentiel d'augmentation de l'activité mitochondriale) ou un placebo pendant 16 semaines.

Mais ils ont rempli le questionnaire abrégé sur l'activité physique internationale, IPAQ-SF, à la quatrième semaine. Des évaluations des symptômes, du fonctionnement et de la qualité de vie ont été effectuées lors de visites mensuelles jusqu'à la vingtième semaine.

On ne retrouvait pas de modification de l'échelle d'évaluation de la dépression bipolaire avant la semaine 20. Cependant, les participants qui pratiquaient plus d'activité physique et qui recevaient le traitement combiné étaient plus susceptibles d'avoir une réduction des scores. Mais les résultats n'étaient pas cohérents dans tous les domaines explorés à l'aide de l'IPAQ-SF.

Les participants qui se sont engagés dans des niveaux plus élevés d'activité physique ont également connu une plus grande amélioration du fonctionnement social et professionnel, moins d'altération du fonctionnement et une amélioration de la qualité de vie à la semaine 20, quel que soit le traitement.

[Breathing-focused Yoga as Augmentation for Unipolar and Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial: Le yoga axé sur la respiration comme traitement d'appoint pour la dépression unipolaire et bipolaire: Un essai randomisé contrôlé - PubMed \(nih.gov\)](#)

-La deuxième étude cherchait à déterminer les avantages du yoga axé sur la respiration par rapport à la psychoéducation comme complément à la pharmacothérapie pour améliorer les symptômes résiduels de la dépression chez les patients unipolaires et bipolaires.

Il s'agissait d'un plan croisé randomisé en simple aveugle sur 8 semaines, recrutant 72 patients souffrant de dépression unipolaire ou bipolaire suivis en ambulatoire. Le critère de jugement principal était l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg.

On retrouvait une diminution significative des symptômes dépressifs après 8 semaines de yoga, cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

[How to improve the physical health of people with severe mental illness? A multicentric randomized controlled trial on the efficacy of a lifestyle group intervention - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Le troisième est un essai contrôlé en aveugle randomisé et multicentrique. Il évalue chez 402 patients, souffrant de trouble bipolaire, de trouble dépressif majeur et de trouble schizophrénique, l'efficacité d'une intervention groupale psychosociale de 6 mois. Elle était comparée à une psychoéducation brève de groupe.

Les principales innovations de cette intervention incluent l'utilisation d'éléments issus de la psychoéducation classique, de l'entretien motivationnel et de la thérapie cognitivo-comportementale. Elle permet une approche globale axée sur tous les aspects des modes de vie malsains.

Ils s'intéressent à l'indice de masse corporelle, au poids, au tour de taille, et aux indices de Framingham et HOMA-IR.

Après 6 mois, on signalait dans le groupe thérapie innovante, une réduction significative de l'IMC, du poids corporel et du tour de taille. Les participants ayant un fonctionnement cognitif et psychosocial altéré ont eu une moins bonne réponse à l'intervention.

Pour finir nous avons repéré trois études sur les psychothérapies plus classiques.

[Adjuvant psychotherapy in early-stage bipolar disorder: A protocol for systematic review and meta-analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)

-D'abord un protocole pour une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, qui examinerait la psychothérapie en tant qu'approche efficace pour le traitement du trouble bipolaire. L'objectif principal est d'étudier le temps de rechute entre les épisodes maniaque ou dépressif.

La pharmacothérapie reste le pilier du traitement du trouble bipolaire mais les médicaments n'offrent qu'un soulagement partiel aux patients. La thérapie spécifique

est de plus en plus recommandée comme élément essentiel de la gestion de la maladie.

[Individual experiences of psychological-based interventions for bipolar disorder: A systematic review and thematic synthesis - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Puis une revue systématique à propos de psychothérapies individuelles pour le trouble bipolaire.

Neuf thèmes ont été analysés, l'aspect utile et inutile de l'intervention, l'apport en termes de connaissance sur le trouble bipolaire, la reconnaissance des symptômes thymiques, le contrôle des humeurs, le changement de perspective vis à vis de la pathologie, de la stabilité de l'humeur, l'autonomie, l'amélioration des relations sociales et les changements de mode de vie.

Les résultats suggèrent qu'il y avait des aspects positifs, comme le sentiment d'autonomisation et de contrôle de leurs humeurs et dans d'autres aspects de leur vie. Cependant il y avait aussi des éléments moins utiles.

[Eye movement desensitization and reprocessing therapy versus supportive therapy in affective relapse prevention in bipolar patients with a history of trauma: study protocol for a randomized controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

-Pour finir, nous avons étudié un protocole pour un essai contrôlé, randomisé, en simple aveugle, multicentrique, dans lequel 82 patients atteints de trouble bipolaire et ayant des antécédents traumatiques seront recrutés et répartis au hasard dans l'un des deux bras de traitement. Seront comparés la thérapie EMDR et la thérapie de soutien. Les patients des deux groupes recevront 20 séances psychothérapeutiques de 60 minutes chacune pendant 6 mois. L'objectif est d'évaluer le nombre d'épisodes thymiques après 12 et 24 mois.

L'hypothèse est que l'EMDR puisse réduire la gravité des épisodes et le taux de rechute et augmenter les performances et le fonctionnement cognitifs chez les patients.

Résumé

Après analyse de 35 articles voici ce que nous pouvons retenir.

A propos du lithium nous avons retrouvé des arguments en faveur de son utilisation en phase d'entretien, de part son efficacité sur la prévention des rechutes, son innocuité et sa bonne tolérabilité. Il apparaît particulièrement efficace dans les phases maniaques.

Mais les antipsychotiques, en cas de manie, pourraient être plus efficaces et avoir une action plus rapide. Surtout en cas de comorbidité avec un TDAH, de symptômes psychotiques ou de patient prépubère.

Son efficacité semble controversée dans la dépression bipolaire et il n'est pas indiqué pour la dépression unipolaire.

Dans notre population il semble qu'il pourrait être utilisé à des taux sériques similaires que chez l'adulte.

Ce que l'on peut retenir sur les antipsychotiques est que la quétiapine ne semblait pas efficace dans la dépression bipolaire. On notait peu d'effets secondaires à part une augmentation significative des triglycérides.

L'étude à propos de l'asénapine ne s'intéressait qu'aux données pharmacocinétiques, à sa tolérance et à sa sécurité. Elle semblait répondre positivement à ces questions mais nous n'avons pas d'information à propos de son efficacité.

La lurasidone a montré des résultats en faveur de son utilisation dans la dépression bipolaire, particulièrement chez les patients avec un taux de CRP élevé avant traitement et un poids normal. Elle pourrait également avoir une efficacité sur l'anxiété, l'amélioration de la qualité de vie et sur le fonctionnement global. On note toutefois des effets indésirables de type nausée et somnolence.

D'une manière générale, les antipsychotiques semblent plus efficaces en cas de manie.

Nous n'avons retrouvé que peu d'études sur les antiépileptiques, elles étaient centrées sur le valproate. Chez l'adulte on retrouvait des arguments en faveur de son efficacité, il semble comparable au lithium et à l'olanzapine. Dans les populations d'adolescent et d'enfant, il ne paraît pas efficace comme stabilisateur de l'humeur, mais pourrait avoir un effet dans la gestion de l'agressivité.

Dans les études comparant les thymorégulateurs entre eux, en phase d'entretien on trouvait avec une différence faiblement statistique allant vers une supériorité des traitements combinés, puis des anticonvulsivants, puis du lithium et enfin des antipsychotiques.

En cas de traumatisme précoce on n'a pas pu montrer de différence de réponse entre le lithium et la quétiapine.

Deux essais ne mettaient pas en évidence de différence entre lithium et quétiapine dans le traitement de la manie. Et un ne montrait pas de différence d'efficacité, mais une action plus rapide avec le lithium en cas de manie.

Cependant un autre article montrait la supériorité de la quétiapine sur le lithium dans la manie avec une meilleure réponse chez les participants ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire, sans antécédent de traitement psychopharmacologique et plus spécifiquement sans antécédent d'utilisation de

stimulants donc de TDAH associé. Les patients traités au lithium qui avaient des antécédents familiaux de trouble bipolaire étaient plus susceptibles de répondre au traitement.

On n'a pas montré de différence entre lithium associé à l'acide valproïque par rapport à lithium et carbamazépine et ce quelque soit la phase de la maladie.

Pour les autres traitements, nous avons trouvé plusieurs nouvelles thérapies, mais les études restent peu spécifiques à notre sous type de population. Ces thérapies n'ont a priori que peu d'effets secondaires et paraissent peu risquées, elles pourraient donc peut-être plus facilement être testées dans notre type de population souvent jeune.

On retrouve des résultats prometteurs pour l'utilisation de la N-acétyl cystéine dans le trouble bipolaire à différentes phases, avec des améliorations significatives des symptômes maniaques, des symptômes dépressifs, mais aussi dans la réduction du risque suicidaire. De plus, la tolérance semble très bonne.

La kétamine pourrait être efficace mais de façon transitoire pour les symptômes dépressifs en association à un thymorégulateur.

Les lunettes anti-lumière bleue ont pu montrer leur efficacité pour améliorer le sommeil dans la manie à partir de 5 nuits.

Nous avons trouvé deux protocoles de recherche sur les nutraceutiques/compléments alimentaires dans le trouble bipolaire, et un sur le garcinia mangostana Linn dans la dépression bipolaire.

A propos de la thérapie centrée sur la famille, les résultats suggèrent une différence significative comparé aux psychothérapies classiques, sur la réduction des symptômes maniaques et dépressifs ainsi que des intervalles plus longs entre les rechutes. L'efficacité s'avère similaire en termes de rapidité d'action et sur le risque suicidaire. On note un engagement dans les soins qui semble plus important.

Pour la thérapie centrée sur les rythmes circadiens, on remarque un bon engagement dans les soins. Mais pas de différence significative sur les symptômes rapportés par le patient ou ses parents. Une faible différence était observée lors de l'hétéroévaluation par le clinicien sur les symptômes maniaques.

Plusieurs articles s'intéressent à l'effet de l'activité physique, ils donnent l'impression qu'elle pourrait permettre une réduction des symptômes, une amélioration du fonctionnement social et de la qualité de vie. L'activité pourrait également avoir des répercussions sur le poids, l'IMC et le tour de taille. Et donc sur la santé globale de ces patients à risque.

Nous avons également trouvé plusieurs protocoles se penchant sur la psychothérapie, l'EMDR et la thérapie familiale.

Nous avons synthétisé nos résultats sous forme d'un tableau récapitulatif :

<i>Traitement</i>	<i>Variable neurodéveloppementale étudiée</i>	<i>Efficacité</i>	<i>Tolérance</i>	<i>Supériorité</i>	<i>Mécanisme</i>	<i>Référence</i>
Lithium	Age de début précoce avant 17 ans	Supérieur au placebo dans le traitement d'entretien	Prise de poids similaire face au placebo		NR	Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study - PubMed (nih.gov)
Lithium	Age de début précoce avant 17 ans	Efficacité particulière dans les phases maniaques aiguës et dans la phase d'entretien, sur l'agressivité et l'impulsivité. NON efficace dans la dépression	EI rares et d'intensité léger à modéré	AP2G comme Risperidone plus efficace et plus rapide surtout en cas de TDAH	NR	Putative Mechanisms of Action and Clinical Use of Lithium in Children and Adolescents: A Critical Review - PubMed (nih.gov)
Lithium	Age de début précoce avant 17 ans	Efficacité dans la manie et en phase d'entretien surtout en l'absence de TDAH et de symptôme	EI rares et d'intensité léger à modéré	Risperidone plus efficace en cas de manie ou de mixité		Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness - PubMed (nih.gov)

		psychotique. Plus efficace chez les adolescents que les enfants. NON efficace dans la dépression.				
Antipsychotiques						
Quétiapine	Age de début précoce avant 18 ans	Pas de supériorité face au placebo dans la dépression bipolaire	Peu d'EI		NR	Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials - PubMed (nih.gov)
Quétiapine	Age de début précoce avant 18 ans	Pas de supériorité face au placebo dans la dépression bipolaire			NR	Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis - PubMed (nih.gov)
Lurasidone	Age de début précoce avant 18 ans	Efficacité supérieure au placebo dans la dépression bipolaire surtout		Effet positif sur les performances cognitives	Par un effet anti- inflammatoire	C-reactive protein and response to lurasidone treatment in children and adolescents with bipolar I depression:

		en cas de CRP élevée avant traitement				Results from a placebo-controlled trial - PubMed (nih.gov)
Lurasidone	Age de début précoce avant 18 ans	Efficacité supérieure au placebo dans la dépression bipolaire	Taux d'abandon pour EI similaire à placebo	Effet positif sur anxiété, qualité de vie et fonctionnement global		Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study - PubMed (nih.gov)
Asénapine	Age de début précoce avant 18 ans	Non étudiée	Bonne tolérance			Asénapine pharmacokinetics and tolerability in a pediatric population - PubMed (nih.gov)
Anticonvulsivants						
Valproate	Age de début précoce avant 18 ans	Preuves incertaines				Valproate for acute mania - PubMed (nih.gov)
Valproate	Age de début précoce avant 18 ans	NON efficace comme stabilisateur de l'humeur. Efficace dans la gestion de l'agressivité			Efficacité inférieure à la rispéridone	Anticonvulsants for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Their Efficacy - PubMed (nih.gov)
Comparaison						
Lithium/Quétiapine	Age de début précoce avant 18 ans	Pas de différence				Changes in the brain structural connectome after a prospective

						randomized clinical trial of lithium and quetiapine treatment in youth with bipolar disorder - PubMed (nih.gov)
Lithium/Quétiapine	Age de début précoce avant 18 ans	Supériorité de la quétiapine face au lithium dans la manie et en cas de mixité	Plus d'EI avec la quétiapine: somnolence, prise poids			A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Lithium Versus Quetiapine for the Treatment of Acute Mania in Youth with Early Course Bipolar Disorder - PubMed (nih.gov)
Lithium/Quétiapine	Age de début précoce avant 18 ans	Pas de différence				Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth with Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial - PubMed (nih.gov)
Lithium/Quétiapine	Traumatisme précoce	Pas de différence				Childhood trauma and treatment outcomes during mood-stabilising treatment with lithium or

						quetiapine among outpatients with bipolar disorder - PubMed (nih.gov)
Les thymorégulateurs	Age de début précoce avant 18 ans + plus de 70% de comorbidité avec TDAH	Traitement combiné > anticonvulsivants > lithium > AP2G	Plus d'EI avec traitements combinés et lithium		A noter plus de 70% de comorbidité avec TDAH	Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses - PubMed (nih.gov)
Autre						A randomized controlled trial comparing lithium plus valproic acid versus lithium plus carbamazepine in young patients with type 1 bipolar disorder: the LICAVAL study - PubMed (nih.gov)
N acétyl cystéine	Age de début précoce avant 18 ans	Amélioration significative des symptômes de manie et de dépression	Très bonne		Antioxydant anti-inflammatoire et effet sur la voie glutaminergique	Findings from a pilot open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of pediatric mania and hypomania - PubMed (nih.gov)
N acétyl cystéine		Plus de réduction de l'effet anti suicide et des				N-Acetylcysteine as a novel rapidly acting anti-suicidal agent: A pilot naturalistic study

		symptômes dépressifs sévères				in the emergency setting - PubMed (nih.gov)
Lunette anti-lumière bleue		Amélioration de la qualité du sommeil lors d'un épisode maniaque dès 5 jours			Crée une obscurité virtuelle en limitant lumière bleue sur cellule ganglionnaire rétinienne	Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: Effects on actigraphy-derived sleep parameters - PubMed (nih.gov)
Les psychothérapies						
Thérapie familiale	Age de début précoce avant 13 ans + presque 80% de comorbidité avec TDAH	Amélioration significative des symptômes de manie et de dépression	Engagement dans les soins plus importante	Amélioration des IS sans supériorité		Child- and Family-Focused Cognitive Behavioral Therapy for Pediatric Bipolar Disorder: Applications for Suicide Prevention - PubMed (nih.gov)
Thérapie familiale	Age de début précoce avant 18 ans + antécédent familial de TB	Intervalle plus long entre les rechutes				Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial - PubMed (nih.gov)
Thérapie axée sur le sommeil	Age < 18ans phase prodromale avec	Aucune différence				Early intervention for adolescents at-risk for bipolar disorder: A

						pilot randomized trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT) - PubMed (nih.gov)
Activité physique		Amélioration du fonctionnement social et professionnel et de la qualité de vie				Physical Activity as a Predictor of Clinical Trial Outcomes in Bipolar Depression: A Subanalysis of a Mitochondrial-Enhancing Nutraceutical Randomized Controlled Trial - PubMed (nih.gov)
Yoga		Amélioration des symptômes résiduels de dépression mais sans supériorité				Breathing-focused Yoga as Augmentation for Unipolar and Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial: Le yoga axé sur la respiration comme traitement d'appoint pour la dépression unipolaire et bipolaire: Un essai randomisé contrôlé - PubMed (nih.gov)
Intervention groupale		Supériorité sur l'amélioration			Impact sur santé globale	How to improve the physical health of

psychosociale centrée sur les modes de vie malsains		du poids IMC et tour de taille				people with severe mental illness? A multicentric randomized controlled trial on the efficacy of a lifestyle group intervention - PubMed (nih.gov)
--	--	-----------------------------------	--	--	--	---

Tableau 1 : Récapitulatif des principaux résultats

Discussion :

Nous avons réalisé la première revue de la littérature portant sur la réponse thérapeutique spécifique des patients bipolaires avec une trajectoire neurodéveloppementale.

Les études antérieures établissent comme facteur prédictif d'une bonne réponse thérapeutique, l'absence de symptômes psychotiques, les antécédents familiaux de trouble bipolaire et l'âge d'apparition tardif de la maladie. (67) (66)

Ce qui nous laisse penser que les patients avec une trajectoire neurodéveloppementale auraient une moins bonne réponse. Dans notre revue on retrouve effectivement une moins bonne réponse au lithium avec des antipsychotiques qui semblent plus efficaces en aigu.

Pour tenter d'y voir plus clair nous avons réalisé des schémas, qui ne sont évidemment pas des recommandations, mais seulement une synthèse des idées retrouvées.

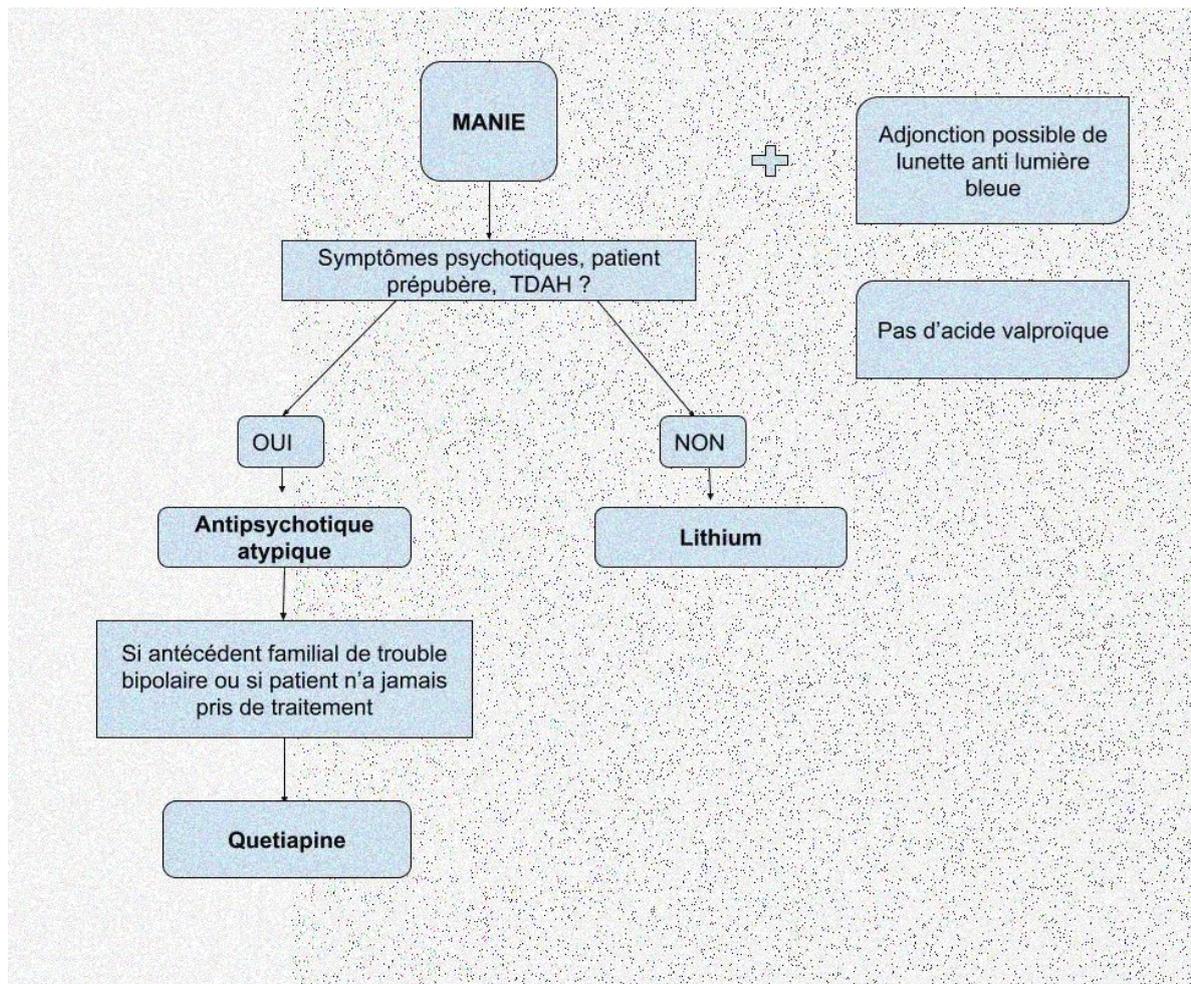


Schéma 1 : Synthèse imagée des principaux résultats retrouvés en cas d'épisode maniaque

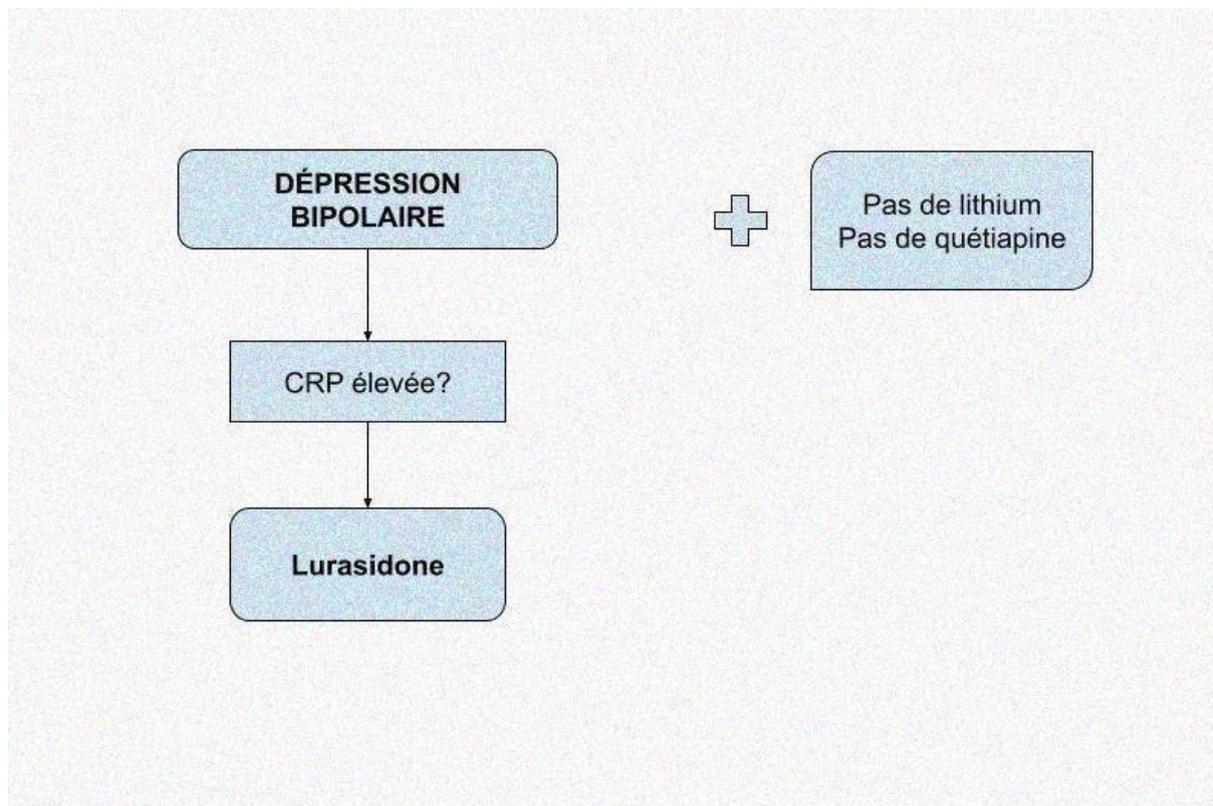


Schéma 2 : Synthèse imagée des principaux résultats retrouvés en cas d'épisode dépressif

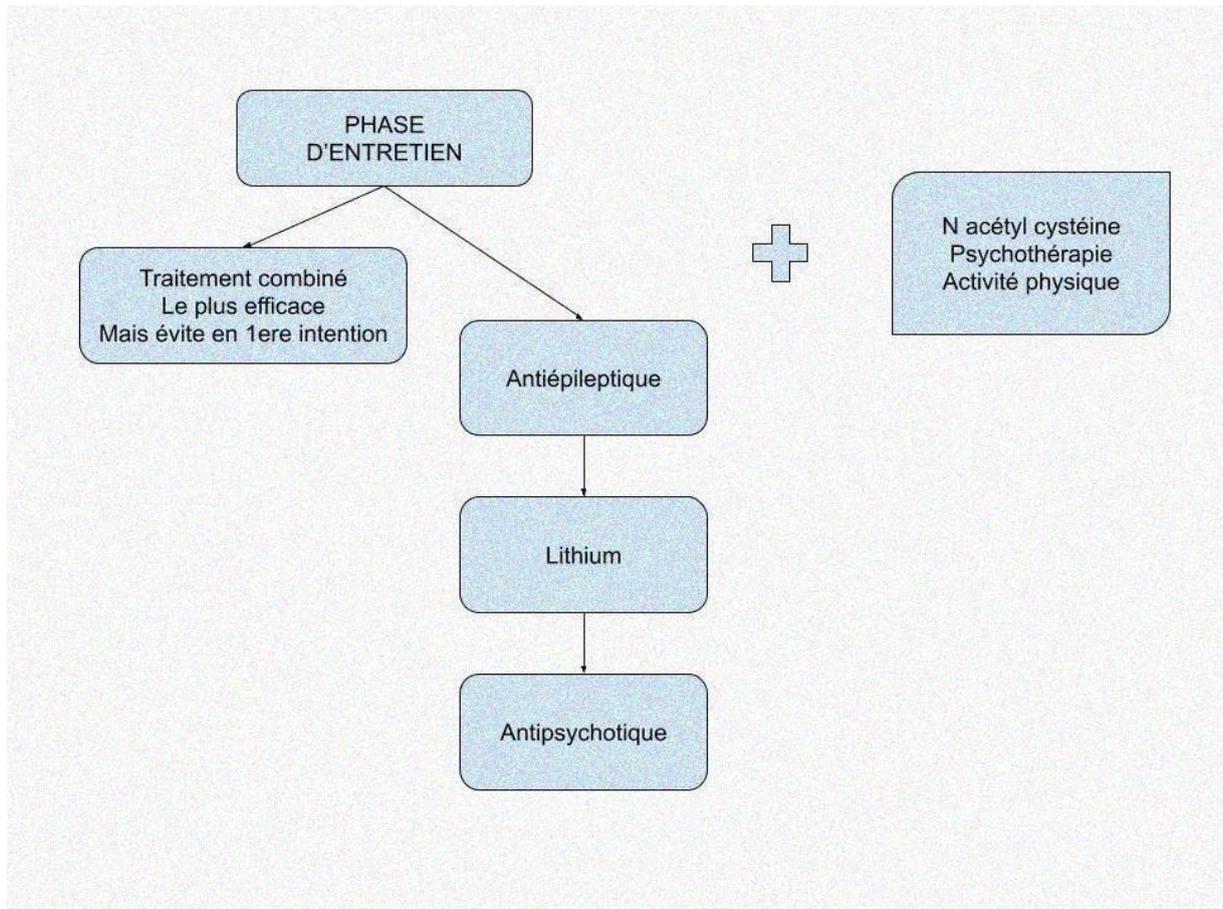


Schéma 3 : Synthèse imagée des principaux résultats retrouvés en intercritique

Nos constats restent plutôt conformes aux preuves solides retrouvées chez les adultes.

Nous avons retrouvé très peu d'études portant sur la réponse thérapeutique dans le trouble bipolaire pédiatrique et la plupart comprennent un trop petit nombre de sujets.

Des études de grande ampleur s'intéressant aux populations juvéniles semblent plus que nécessaire mais les protocoles thérapeutiques sont difficiles à mettre en place.

Pour répondre parfaitement à notre question, il serait souhaitable de développer une étude longitudinale sur une cohorte prospective considérant plus spécifiquement les patients avec un score neurodéveloppemental élevé. Cette étude permettrait de suivre leur trajectoire et d'évaluer spécifiquement leur réponse au traitement.

En effet, ici les caractéristiques neurodéveloppementales ne sont étudiées qu'en univariées.

Compte tenu du niveau d'hétérogénéité des études, il existe un besoin accru d'homogénéité méthodologique afin que les résultats soient plus solides et permettent d'éclairer au mieux les résultats et les perspectives pour les patients. Mais il manque aujourd'hui d'un consensus pour catégoriser au mieux cette population et donc leur réponse au traitement.

Comme nous l'avons dit, la littérature montre que ces patients neurodéveloppementaux sont probablement moins bon répondeurs et ont une forme plus sévère de trouble bipolaire. Les mécanismes physiopathologiques de cette mauvaise réponse ne sont pas identifiés, il est donc difficile de mettre en place une thérapie pharmacologique ciblée.

Les perspectives envisageable à ce sujet pourraient être :

- A court terme, de mettre en place des stratégies pour repérer au mieux et au plus tôt

ces patients. On pourrait alors leur proposer une stratégie d'intervention précoce avec une surveillance étroite ou bien directement une prise en charge intensive. L'objectif serait d'influencer sur leur trajectoire neurodéveloppementale et ce avant la fin de la maturation cérébrale et avant l'apparition d'une pathologie.

En effet on sait que ces populations sont plus à risque de troubles psychiatriques à l'âge adulte on espère que cette action pourrait permettre d'interférer sur la déviation de trajectoire.

Durant cette période d'enfance et d'adolescence, le système nerveux subit une croissance et des modifications à un rythme remarquable, on note une plasticité cérébrale majeure. (78)

Il a d'ailleurs été prouvé qu'un démarrage plus précoce du lithium est associé à de meilleurs résultats cliniques et à une probabilité accrue de réponse au médicament. (79)

- A plus long terme, on pourrait chercher à mieux identifier les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui régissent les processus cognitifs et comportementaux. Ainsi on pourrait mettre en place des nouvelles thérapies plus efficaces et individualisées. Pour cela il faudrait se servir de modèle innovant non invasif comme par exemple, les modèles animaux, l'électroencéphalogramme, les organoïdes, les interneurones.

A propos des interneurones, ce sont de neurones à pic rapide de la parvalbumine. Ce sont des cellules GABAergiques qui ne représentent qu'une petite fraction du réseau neuronal du cerveau. Ils présentent des propriétés cellulaires et moléculaires uniques qui influencent considérablement la signalisation et modifient les comportements.

Le bon fonctionnement cérébral repose fortement sur la communication interneuronale que ces interneurones régulent via le maintien d'un équilibre excitation-inhibition dans le cerveau. Ils ajustent leur activité pour s'adapter aux changements de l'environnement.

Des recherches récentes ont indiqué qu'ils jouent un rôle central dans la physiopathologie moléculaire et les déficits cognitivo-comportementaux qui sont des caractéristiques essentielles de nombreux troubles psychiatriques. Cela suggère qu'ils pourraient être une cible précieuse pour le traitement de ces troubles. (80)

A propos des organoïdes ce que nous savons est qu'il est aujourd'hui possible de reprogrammer les cellules humaines obtenues par prélèvement sanguin en cellules souches pluripotentes induites. Ces cellules vont ensuite subir une maturation vers un type cellulaire voulu. L'architecture tissulaire du cerveau humain peut être reproduite pour ainsi créer un organe in vitro aussi appelé organoïde. On retrouve un nombre croissant de protocoles sur ce sujet étant donné que c'est un outil précieux dans la modélisation. Il est alors possible de reproduire des facteurs de stress, des perturbations et d'observer leurs répercussions sur le développement de cet organe.

La simulation du phénotype complet d'un trouble neurodéveloppemental reste difficile. En effet, on manque encore de connaissances sur le développement du cerveau humain, mais aussi compte tenu de la complexité du développement cérébral et de la variété des perturbations possibles. Les présentations cliniques et les étiologies suspectées sont donc très hétérogènes. (81)

Des études épidémiologiques ont montré que l'inflammation et les maladies auto-immunes chez la mère, et même chez le père, pourraient être un facteur de risque de trouble neurodéveloppemental chez les enfants.

Par exemple, on sait que la fièvre maternelle pendant la grossesse augmente le risque de trouble neurodéveloppemental.

Il a même été montré un lien entre inflammation chez les parents et augmentation du risque de TSA et de TDAH dans la descendance. (82)

Les voies physiopathologiques sous-jacentes à cette association ne sont pas encore très bien connues, il s'agirait de mécanismes complexes et multiples.

Ce que l'on sait c'est que ces troubles auto-immuns sont caractérisés par une activation du système immunitaire, ils entraînent la synthèse d'auto-anticorps ainsi que la libération de cytokines. Ces cytokines peuvent conduire à des lésions tissulaires et le développement cérébral peut alors en être affecté.

Les traitements ayant un rôle anti-inflammatoire apparaissent alors comme une voie prometteuse. Comme la Lurasidone dont nous avons parlé plus haut.

Les organoïdes pourraient être un outil précieux dans le sens où l'on serait en mesure d'induire une inflammation sur un "cerveau de synthèse". Puis de noter les différences obtenues entre un groupe traité et un groupe non traité.

Des analyses fines au niveau épigénétique, transcriptomique et protéique permettraient de mieux comprendre les mécanismes en jeu.

Bien que la technologie de la cellule unique ait massivement progressé ces dernières années et permis d'immenses progrès dans la compréhension du développement du cerveau humain, nous sommes encore loin d'une reconstruction multimodale complète des trajectoires de développement.

Les limites en pratique illustrées par des cas cliniques

Afin d'illustrer nos propos et discuter les limites rencontrées en pratique nous allons développer plusieurs cas cliniques.

A.

Jeune fille de 14 ans chez qui on ne retrouve pas d'antécédent particulier, ni médical, ni chirurgical.

Au niveau familial on relève un trouble de l'humeur de type dépressif chez la mère et la grand-mère paternelle. Ainsi qu'un oncle paternel souffrant d'un trouble schizophrénique.

Il n'a pas été constaté de complications obstétricales, ni néonatales, ni de retard dans les acquisitions neurodéveloppementales.

Elle vit chez son père, ses parents sont séparés depuis quatre ans. Sa mère vient au domicile du père pour la garder lors de son absence. Elle est enfant unique.

On relève une histoire traumatique du côté de la maman, qui a dû fuir son pays d'origine en laissant deux enfants derrière elle.

Sur le plan académique, elle sera à la rentrée prochaine en troisième. Elle n'a jamais eu de difficultés lors des apprentissages. Elle n'a jamais redoublé. Il s'agit d'une très bonne élève. Un diagnostic de haut potentiel intellectuel a même été évoqué sans qu'un bilan neuropsychologique ne soit réalisé.

Sur le plan psychiatrique, on date le début des troubles au mois de décembre 2021, elle a alors 13 ans.

-Elle présente alors un premier épisode dépressif et dévoile une tristesse de l'humeur, une apathie, un apragmatisme ainsi que des idées suicidaires. Elle tente d'ailleurs de se suicider par précipitation d'un pont. Elle est alors hospitalisée pour la première fois en pédiatrie puis dans un service de pédopsychiatrie.

*Un traitement sédatif par cyamémazine lui est prescrit.

*Un traitement par Sertraline est ensuite mis en place au mois de février.

Elle présente alors un premier virage de l'humeur avec un épisode maniaque associé à des caractéristiques psychotiques de type hallucinations acoustico-verbales ainsi que des idées délirantes de persécution.

*La Sertraline est arrêtée et de la quétiapine est alors instaurée.

L'humeur semble s'être améliorée et les caractéristiques psychotiques amendées.

-Fin avril elle présente un nouvel épisode dépressif majeur. Elle tentera de nouveau de se suicider par ingestion médicamenteuse volontaire. Elle est réhospitalisée.

*La fluoxétine est ajoutée à la quétiapine mais un mois plus tard elle présente un deuxième virage de l'humeur, elle décrit alors une insomnie sans fatigue, une anorexie, une euphorie, une augmentation de son énergie et une accélération psychique.

*La fluoxétine est diminuée et la quétiapine est augmentée.

-Au mois de juillet, elle est hospitalisée pour la troisième fois devant un état de type maniaque avec des caractéristiques psychotiques.

*Elle rentre à son domicile avec de la quétiapine et de la cyamémazine.

-Dans les suites, elle présentera un nouvel épisode dépressif caractérisé pour lequel elle est de nouveau hospitalisée.

*Le lithium est instauré en association avec la quétiapine.

-Mi-août il persiste un épisode dépressif majeur, elle consulte pour la première fois au centre expert bipolaire de Marseille. Elle se plaint à cette période d'une asthénie, d'une tristesse tout au long de la journée associée à une apathie, un apragmatisme, un ralentissement psychomoteur et de temps en temps des idées morbides sans velléité suicidaire le jour de cette consultation. Elle ne présente pas de caractéristiques psychotiques ni d'éléments de mixité à ce moment, mais des accès anxieux.

Le bilan médical (biologique, imagerie cérébrale et électro-encéphalogramme) n'a pas révélé d'anomalie.

Le diagnostic de trouble bipolaire de type 1 est posé.

Un traitement thymorégulateur paraît alors indispensable et la prescription d'antidépresseur est contre-indiquée.

*Il est décidé de poursuivre le lithium avec un objectif classique de lithémie entre 0.8 et 1.2 mEq/L.

Si l'épisode dépressif perdure, la quétiapine pourra être augmentée au-dessus de 150 mg. Elle est également sous oxazépam et cyamémazine.

-Fin août, nouvelle hospitalisation pour encore un épisode dépressif avec idées suicidaires sans élément psychotique. Elle a présenté une IMV la semaine d'avant alors qu'elle venait de partir en vacances, on retrouvait alors une incurabilité et une grande souffrance psychique. La lithémie était à 0,7 et le lithium a été adapté.

-Fin septembre, elle présente des hallucinations quotidiennes de type visuelle et auditives, un syndrome de persécution ainsi qu'une discordance idéo-affective.

*Il est décidé de remplacer la quétiapine par de la rispéridone.

On note un amendement des symptômes psychotiques en une semaine. Mais elle parle alors d'un trouble de l'identité de genre. Son humeur est de nouveau plus basse, avec des idées noires.

-Mi-octobre, nouvelle hospitalisation devant des idées suicidaires de plus en plus fréquentes, un passage à l'acte et des scarifications.

Elle a un suivi plutôt intensif, avec trois rencontres par semaine au CMP, une fois en groupe et deux fois en individuel.

*Décision d'un nouveau changement, avec switch de la rispéridone pour de l'aripiprazole.

-Mi-novembre, nouvelle hospitalisation pour un tableau en faveur d'un état maniaque avec des éléments psychotiques dans un contexte de rupture médicamenteuse.

*Décision de remise en place et d'augmentation de l'aripiprazole sur avis du centre expert.

-Mi-Janvier, nouvelle hospitalisation cette fois sur un mode dépressif avec idées noires et des symptômes psychotiques.

*Nouvel avis du centre expert. Recommandation de traiter l'épisode actuel avec du lithium et une cible autour de 0,96, d'arrêter l'aripiprazole et de remettre en place la quétiapine à 300 mg.

En cas d'échec, il nous est conseillé un objectif lithémique entre 1 et 1,2 et d'ajouter de l'olanzapine à 10 mg et de mettre en place de la lamotrigine jusqu'à 200 mg.

11 janvier : Deuxième consultation au centre expert bipolaire avec décision d'un passage sur l'hôpital de jour avec co-consultation d'un psychiatre adulte et d'un pédopsychiatre début avril.

Conclusion :

Dans cette vignette les éléments en faveur d'un trouble bipolaire de type neurodéveloppemental, si l'on se sert du score de risque neurodéveloppemental, sont l'histoire traumatique, le début très précoce du trouble, ainsi que la présence de symptômes psychotiques.

On voit bien ici la sévérité du trouble avec des rechutes fréquentes et très rapprochées.

On note également la résistance thérapeutique. La réponse est inhabituelle et peu satisfaisante avec le lithium et la quétiapine. Et les résultats restent médiocres même avec les autres types de psychotropes.

Y.

Jeune homme de 16 ans.

Il est suivi depuis ses 11 ans, on retrouve dans son histoire des difficultés au niveau du comportement et des apprentissages dès la petite enfance, avec une aggravation à l'entrée au collège nécessitant des soins en pédopsychiatrie.

En reprenant son histoire on note qu'il est le deuxième enfant du couple, le premier est décédé à 15 jours du terme à la suite d'une infection au CMV. La grossesse a été rapprochée de la première et vécue comme stressante pour la maman, avec une consommation tabagique au cours de la grossesse. Elle a accouché à 15 jours du terme sans complication et par voie basse. Elle avait alors 37 ans. Il ne pesait que 1kg900 et est resté une quinzaine de jours après sa naissance en pédiatrie.

Ses parents rapportent une santé fragile jusqu'à ses 3 ans. Il souffrait alors de reflux, la diversification a été compliquée, il a souffert d'anémie, a marché tardivement. Les nuits ont été compliquées. Il souffrait d'une anxiété de séparation, faisait beaucoup de crises et était intolérant à la frustration.

Il a présenté des troubles importants du comportement au début du collège, avec une agitation, des violences, un comportement auto-agressif et des menaces suicidaires. Il a souffert à cette période de harcèlement.

Il a été suivi sur différentes structures, par des infirmiers, des psychologues, des psychiatres. Une mesure éducative a également été mise en place.

Il a été hospitalisé à de nombreuses reprises. On notait alors de l'agressivité, des crises de colère, une labilité de l'humeur ainsi que des manifestations pseudo-obsessionnelle de type classement et comptage.

Il a initialement été mis sous cyamémazine et prazépam.

Lors de ces hospitalisations on a pu relever une anxiété d'intrusion, un contact particulier, une altération du cours de la pensée d'allure dissociée ainsi qu'une discordance idéo affective. Un traitement par rispéridone a alors été introduit.

Il a également été suivi en hôpital de jour adolescent à partir de 13 ans où il suivait un atelier aux habiletés sociales.

Il persiste alors des comportement auto-agressif avec des scarifications à visée anxiolytique. Mais également des comportements hétéro-agressif. On rapporte une extrême labilité émotionnelle et comportementale, des affects dépressifs, une impulsivité majeure et une intolérance à la frustration.

On constate alors des conduites à risque, un trouble lié à l'usage de substance avec une consommation tabagique et cannabique fréquente.

Devant un manque de théorie de l'esprit, un manque d'habileté relationnelle et d'empathie, ainsi qu'une hypersensibilité à l'ambiance qui l'entoure avec une certaine perméabilité, a été évoqué le diagnostic de TSA et un bilan au CRA a été demandé. Il n'a finalement pas été posé de diagnostic d'autisme.

La rispéridone a dû être arrêtée suite à une prise de poids trop importante mais a vite été reprise à cause des troubles du comportement.

Des demandes au SESSAD et à l'ITEP ont été faites ainsi qu'une demande de placement modulable. Il a été renvoyé à plusieurs reprises des collèges qu'il a fréquenté, des aménagements du temps scolaire ont été réalisés, avec un dispositif APAD, un PCPE et des remédiations scolaires.

Sa dernière hospitalisation date de fin 2022, pour un tableau de manie avec une insomnie quasi totale depuis 3 jours, des symptômes psychotiques de type persécutaires dans un contexte de sevrage cannabique brutal.

Un traitement par olanzapine a alors été mis en place avec une réponse relativement bonne et rapide. A ce jour, il a repris le travail et ses activités extra scolaires. Les relations intra familiales sont bien plus apaisées. L'adhérence au soin et au traitement pharmacologique est bonne.

Conclusion :

Dans cette vignette les éléments en faveur d'un trouble bipolaire de type neurodéveloppemental, si l'on suit le score de risque neurodéveloppemental, sont l'âge maternel supérieur à 35 ans, l'âge de début précoce avant 18 ans, l'âge de début des comorbidités avant 15 ans avec une anxiété, des TOC et un TLUS, le trouble des apprentissages ainsi que les symptômes psychotiques.

Mais il est également possible de relever le contexte stressant autour de la grossesse, le contexte infectieux et la consommation de toxiques en périnatal, les complications néonatales et le retard des acquisitions.

Dans ce cas clinique on voit à quel point il peut être complexe de poser un diagnostic chez un enfant. Ici, par exemple, il a pu être évoqué un Trouble de l'Opposition avec Provocation, un trouble psychotique, un TSA, puis finalement un trouble bipolaire devant l'épisode maniaque qu'il a présenté.

En pédopsychiatrie il n'existe pas de soin sous contrainte, les hospitalisations sont à la demande des parents. Ici le patient n'acceptait de venir qu'une semaine et ses parents ne voulaient pas lui imposer. D'une manière générale, sont favorisées les hospitalisations courtes avec des durées de trois semaines maximum. En tout cas dans les services où je suis passée. Il est donc nécessaire de mettre en place des traitements à action rapide.

Il est d'autant plus important en pédopsychiatrie d'éviter les polymédications. En effet, il y a peu d'études dans cette population et quasiment aucune sur des bithérapies. Ici l'olanzapine avait l'avantage de ne pas nécessiter de bilan pré thérapeutique spécifique, d'agir vite et de permettre une action curative mais aussi symptomatique anxiolytique et hypnotique.

Devant l'efficacité du traitement, autant sur les symptômes thymiques que psychotiques et devant la bonne tolérance, le patient et sa famille n'ont pas voulu changer de molécule une fois la crise passée. De toute façon si l'on se fie aux résultats de notre revue de la littérature un antipsychotique aurait été plus recommandé au vu du tableau clinique en faveur d'un trouble neurodéveloppemental.

L.

Jeune fille de 14 ans amenée aux soins à la suite d'une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse ayant conduit à une hépatite médicamenteuse avec un séjour en soins continus.

Au niveau des antécédents familiaux, on retrouve un épisode dépressif chez son frère de 19 ans, ainsi que des épisodes dépressifs avec des hospitalisations chez la grand-mère et l'arrière-grand-mère.

Elle présente un épisode dépressif majeur avec une apathie, une hypersomnie et une asthénie. Elle se plaint de troubles de la concentration et décrit un sentiment fort de culpabilité.

Elle présente des scarifications ainsi que des comportements auto-agressifs (douches brûlantes, se frotte la peau avec un gant jusqu'à se faire saigner)

Durant son hospitalisation est débuté un suivi psychologique puis est mis en place un traitement antidépresseur par fluoxétine 20 mg. Lors de l'instauration, elle décrit une irritabilité de façon transitoire puis finit par rentrer au domicile.

Après trois mois elle est de nouveau hospitalisée, elle se plaint toujours d'un syndrome amotivationnel invalidant avec une aboulie et une asthénie importante. Il est alors décidé d'augmenter la fluoxétine à 40 mg avec une couverture anxiolytique par hydroxyzine. Elle a alors pu très vite dire qu'elle se sentait plus dynamique, le contact a été plus jovial, des projections étaient possibles. Puis au bout d'une semaine elle s'est plainte d'être trop excitée et d'avoir du mal à se contrôler. Elle a décrit une accélération psychique. Dans le service elle a pu se montrer trop familière et impulsive, son comportement était parfois inadapté. Le sommeil est cependant resté stable.

Après discussion en équipe il a été décidé de diminuer la fluoxétine sans switcher pour un thymorégulateur malgré cet épisode hypomaniaque. Les arguments exposés étaient la bonne tolérance de l'antidépresseur à 20 mg et le virage de l'humeur non franc une fois la dose doublée. Il a également été pointé le très jeune âge de la patiente qui n'avait alors que 13 ans. Les recommandations actuelles sont de l'aripiprazole, à partir de 13 ans en cas de manie. Mais ici le tableau n'était pas franc. Dans un deuxième temps, un switch vers du lithium peut être réalisé mais seulement à partir de 16 ans. Il peut également se discuter un traitement par olanzapine ou par lamotrigine après avis du centre expert. Il s'est aussi discuté la problématique des répercussions psychologiques, sociales et familiales en cas d'annonce d'un diagnostic de trouble bipolaire chez une patiente si jeune.

Après ça le suivi s'est poursuivi en ambulatoire pendant plusieurs semaines, son état clinique était stable, la thymie était bonne d'après elle, elle ne présentait plus de scarification et avait pu reprendre le collège et des activités extra scolaires. On notait tout de même en consultation une certaine froideur émotionnelle qui contrastait avec son discours rassurant, mais dont elle ne se plaignait pas. Nous avons récemment appris, avec grande peine, le décès par suicide de cette patiente.

Conclusion :

Cette vignette nous montre comment les pédopsychiatres peuvent être démunis en termes de possibilités thérapeutiques chez ces très jeunes patients.

De plus, nous voyons qu'il peut être difficile de poser le diagnostic de trouble bipolaire lors des premiers épisodes. Alors même que l'on sait que le repérage précoce est un facteur protecteur en termes de pronostic. Lors du premier épisode dépressif, il est difficile de savoir si celui-ci s'inscrit dans un trouble bipolaire. Ici, les éléments en faveur d'un trouble bipolaire sont une survenue précoce de dépression avant 25 ans, les antécédents familiaux de trouble de l'humeur, la réponse atypique au traitement antidépresseur avec apparition d'une agitation puis d'une hypomanie brève, et la suicidalité.

Ce cas clinique permet également de s'interroger sur les répercussions que peut avoir la pose d'un diagnostic de trouble bipolaire. Il est bien plus facilement accepté socialement un épisode dépressif. Les conséquences de l'annonce d'une pathologie chronique et récurrente peuvent être majeures et on préférera parfois attendre au maximum d'en être certain avant d'en discuter avec le patient.

A posteriori, on peut se poser la question de l'intérêt qu'aurait pu apporter un traitement par lithium de par son effet anti-impulsif et anti-suicide. Il y aurait un bénéfice particulier à ce que le lithium soit étudié dans ces populations adolescentes dont l'immaturation cérébrale, et particulièrement du lobe préfrontal, les rend d'autant plus impulsifs.

Nous savons qu'un repérage précoce du trouble bipolaire permet une meilleure évolution clinique via la mise en place d'un traitement adapté par thymorégulateur. Mais d'une façon générale on a pu observer une certaine réticence à mettre en place des thymorégulateurs plutôt que des antidépresseurs chez ces jeunes patients. Il existe une méfiance à propos de cette classe thérapeutique par manque d'utilisation régulière en pratique et donc un défaut de connaissance de ces molécules.

Conclusion

L'objectif de notre étude était d'évaluer la réponse au traitement dans un sous-groupe de patient bipolaire présentant une forte charge neurodéveloppementale.

À la suite de notre revue de la littérature nous pouvons suggérer des traitements à privilégier chez cette catégorie de patients. Le lithium à l'air de rester le plus efficace en phase d'entretien.

En cas d'épisode maniaque et particulièrement en cas de trouble bipolaire prépubère, de symptômes psychotiques ou de comorbidité avec un TDAH, les antipsychotiques semblent être plus efficaces et avoir une action plus rapide.

Lors des épisodes dépressifs, la quétiapine et le lithium n'ont visiblement pas montré leur efficacité. Cependant nous avons retrouvé plusieurs études mentionnant l'intérêt de la Lurasidone et particulièrement en cas de CRP élevée avant la mise en place du traitement.

Nous pouvons à ce jour penser que les patients ayant une trajectoire neurodéveloppementale ne répondent pas de façon habituelle aux psychotropes. En effet, ils semblent montrer une moins bonne réponse au lithium en cas de manie et à la quétiapine lors des épisodes dépressifs. Or ce sont les traitements actuellement considérés comme le gold standard dans le trouble bipolaire de l'adulte.

Il nous semble important de notifier l'intérêt possible de la N acétyl cystéine comme traitement adjuvant aussi bien dans les épisodes dépressifs que maniaques. C'est un bénéfice qui a été rapporté dans plusieurs études de notre revue.

Il nous paraît important de souligner que nous n'avons retrouvé aucune étude portant spécifiquement sur cette population dite neurodéveloppementale. Il semble essentiel que cette catégorie soit définie au mieux puis étudiée de manière distincte. Pour cela nous avons pensé à une étude prospective, où les caractéristiques neurodéveloppementales seraient bien identifiées en amont et où la réponse thérapeutique serait précisément examinée.

Il nous semble aussi capital que les populations pédiatriques, d'une manière plus globale, soient incluses et étudiées de façon exclusive dans des études cliniques. Ceci pourrait permettre la mise en place de recommandations thérapeutiques fiables et précises à propos de cette catégorie à risque de troubles plus sévères.

Références bibliographiques :

1. Causes de la maladie bipolaire Hypothèse génétique, psychanalytique... [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/causes-de-la-maladie-bipolaire/>
2. Dagani J, Signorini G, Nielssen O, Bani M, Pastore A, Girolamo G de, et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* avr 2017;62(4):247- 58.
3. Vannucchi G, Masi G, Toni C, Dell'Osso L, Marazziti D, Perugi G. Clinical features, developmental course, and psychiatric comorbidity of adult autism spectrum disorders. *CNS Spectr.* avr 2014;19(2):157- 64.
4. Goldstein TR, Ha W, Axelson DA, Goldstein BI, Liao F, Gill MK, et al. Predictors of prospectively examined suicide attempts among youth with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* nov 2012;69(11):1113- 22.
5. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2003;60(5):497- 502.
6. Formes de la maladie bipolaire Classification des troubles bipolaires [Internet]. Troubles bipolaires. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.troubles-bipolaires.com/maladie-bipolaire/formes-de-la-maladie-bipolaire/>
7. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI, Ortiz A, Berk M, Quevedo J, et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2020;112:213- 26.
8. Gay O. Marqueurs neurodéveloppementaux en psychiatrie : intérêt dans les troubles schizophréniques [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2016 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2016USPCB016>
9. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* déc 2008;10(8):867- 76.
10. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacol Rep PR.* févr 2019;71(1):112- 20.
11. Bremner JD. Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* avr 2003;12(2):271- 92.
12. Janiri D, Sani G, Rossi PD, Piras F, Iorio M, Banaj N, et al. Amygdala and hippocampus volumes are differently affected by childhood trauma in patients with bipolar disorders and healthy controls. *Bipolar Disord.* août 2017;19(5):353- 62.
13. Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S, et al. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* oct 2013;74(10):991- 8.
14. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* avr 2016;3(4):342- 9.

15. Douglas KM, Porter RJ. The effect of childhood trauma on pharmacological treatment response in depressed inpatients. *Psychiatry Res.* 30 déc 2012;200(2- 3):1058- 61.
16. Cakir S, Tasdelen Durak R, Ozyildirim I, Ince E, Sar V. Childhood trauma and treatment outcome in bipolar disorder. *J Trauma Dissociation Off J Int Soc Study Dissociation ISSD.* 2016;17(4):397- 409.
17. Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, et al. Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* avr 2017;135(4):319- 27.
18. Duarte D, Belzeaux R, Etain B, Greenway KT, Rancourt E, Correa H, et al. Childhood-maltreatment subtypes in bipolar patients with suicidal behavior: systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry.* 8 juin 2020;42(5):558- 67.
19. Chudal R, Brown AS, Gissler M, Suominen A, Sourander A. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring? *J Affect Disord.* 15 janv 2015;171:132- 6.
20. Wilens TE, Biederman J, Martelon M, Zulauf C, Anderson JP, Carrellas NW, et al. Further Evidence for Smoking and Substance Use Disorders in Youth With Bipolar Disorder and Comorbid Conduct Disorder. *J Clin Psychiatry.* oct 2016;77(10):1420- 7.
21. Cardoso T de A, Bauer IE, Jansen K, Suchting R, Zunta-Soares G, Quevedo J, et al. Effect of alcohol and illicit substance use on verbal memory among individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 30 sept 2016;243:225- 31.
22. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* nov 2008;34(6):1111- 21.
23. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr Bull.* mars 2014;40 Suppl 2(Suppl 2):S138-146.
24. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Lichtenstein P, Långström N, Hultman CM. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2008;65(9):1034- 40.
25. Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord.* avr 2003;74(2):197- 201.
26. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* févr 2009;113(1- 2):1- 20.
27. Corponi F, Lefrere A, Leboyer M, Bellivier F, Godin O, Loftus J, et al. Definition of early age at onset in bipolar disorder according to distinctive neurodevelopmental pathways: insights from the FACE-BD study. *Psychol Med.* 28 févr 2023;1- 9.
28. Goldstein BI, Levitt AJ. Further evidence for a developmental subtype of bipolar disorder defined by age at onset: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry.* sept 2006;163(9):1633- 6.
29. Lee T. Pediatric Bipolar Disorder. *Pediatr Ann.* 1 oct 2016;45(10):e362- 6.
30. Trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent - Problèmes de santé infantiles [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public.* [cité 25 févr 2023]. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/troubles-mentaux-chez-les-enfants-et-les-adolescents/trouble-bipolaire-chez-l-enfant-et-l-adolescent>

31. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(418):15-9.
32. Hafeman DM, Merranko J, Axelson D, Goldstein BI, Goldstein T, Monk K, et al. Toward the Definition of a Bipolar Prodrome: Dimensional Predictors of Bipolar Spectrum Disorders in At-Risk Youths. *Am J Psychiatry.* 1 juill 2016;173(7):695-704.
33. Cyclothymie - Troubles bipolaires des enfants et adolescents au quotidien - Dr Élie HANTOUCHE, Barbara HOUYVET, Caline MAJDALANI [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.editions-tredaniel.com/cyclothymie-troubles-bipolaires-des-enfants-et-adolescents-au-quotidien-p-3246.html>
34. Keenan-Miller D, Peris T, Axelson D, Kowatch RA, Miklowitz DJ. Family functioning, social impairment, and symptoms among adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2012;51(10):1085-94.
35. Perez Algorta G, MacPherson HA, Youngstrom EA, Belt CC, Arnold LE, Frazier TW, et al. Parenting Stress Among Caregivers of Children With Bipolar Spectrum Disorders. *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53.* 2018;47(sup1):S306-20.
36. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* janv 2001;158(1):125-7.
37. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mars 2005;44(3):213-35.
38. Cox JH, Seri S, Cavanna AE. Clinical Guidelines on Long-Term Pharmacotherapy for Bipolar Disorder in Children and Adolescents. *J Clin Med.* 21 janv 2014;3(1):135-43.
39. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, 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.
40. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2018;20(2):97-170.
41. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2012;69(5):515-28.
42. Delbello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mars 2006;45(3):305-13.
43. Miklowitz DJ, Schneck CD, Walshaw PD, Singh MK, Sullivan AE, Suddath RL, et al. Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1 mai 2020;77(5):455-63.

44. Miklowitz DJ, Merranko JA, Weintraub MJ, Walshaw PD, Singh MK, Chang KD, et al. Effects of family-focused therapy on suicidal ideation and behavior in youth at high risk for bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1 oct 2020;275:14-22.
45. Gutiérrez B, Van Os J, Vallès V, Guillamat R, Campillo M, Fañanás L. Congenital dermatoglyphic malformations in severe bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 1998;78:133-40.
46. Akabaliev VH, Sivkov ST, Mantarkov MY. Minor physical anomalies in schizophrenia and bipolar I disorder and the neurodevelopmental continuum of psychosis. *Bipolar Disord.* sept 2014;16(6):633-41.
47. Waller J, Miao T, Ikedionwu I, Lin KK. Reviewing applications of structural and functional MRI for bipolar disorder. *Jpn J Radiol.* mai 2021;39(5):414-23.
48. Sarrazin S, Cachia A, Hozer F, McDonald C, Emsell L, Cannon DM, et al. Neurodevelopmental subtypes of bipolar disorder are related to cortical folding patterns: An international multicenter study. *Bipolar Disord.* déc 2018;20(8):721-32.
49. Lefrere A, Auzias G, Favre P, Kaltenmark I, Houenou J, Piguet C, et al. Global and local cortical folding alterations are associated with neurodevelopmental subtype in bipolar disorders: a sulcal pits analysis. *J Affect Disord.* 15 mars 2023;325:224-30.
50. de Zwarte SMC, Brouwer RM, Agartz I, Alda M, Alonso-Lana S, Bearden CE, et al. Intelligence, educational attainment, and brain structure in those at familial high-risk for schizophrenia or bipolar disorder. *Hum Brain Mapp.* janv 2022;43(1):414-30.
51. Peters EM, Zhang Y, Lodhi R, Li H, Balbuena L. Melancholic Features in Bipolar Depression and Response to Lamotrigine: A Pooled Analysis of Five Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* 1 juin 2021;41(3):315-9.
52. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipsychotiques et troubles bipolaires. *L'Encéphale.* 1 oct 2004;30(5):417-24.
53. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E, et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2011;21(4):287-93.
54. Garnham J, Munro A, Slaney C, Macdougall M, Passmore M, Duffy A, et al. Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *J Affect Disord.* déc 2007;104(1-3):185-90.
55. Birmaher B, Gill MK, Axelson DA, Goldstein BI, Goldstein TR, Yu H, et al. Longitudinal trajectories and associated baseline predictors in youths with bipolar spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* sept 2014;171(9):990-9.
56. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 1 mai 2004;55(9):875-81.
57. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry.* juill 2010;71(7):864-72.

58. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review | Semantic Scholar [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Lithium-and-suicide-prevention-in-mood-disorders-in-Matto-Muscas/d391c10d802cfbe41d4ca33854e849e2a35b4e36>
59. Rossetti F, Bakay S, Piette C, Deville M, C C, Scantamburlo G. [Benefits and risks associated to lithium use in psychiatry]. *Rev Med Liege*. 1 avr 2020;75(4):265-70.
60. Wadhwa P, Jain P, Jadhav HR. Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3): Its Role and Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(17):1522-34.
61. Kafantaris V, Spritzer L, Doshi V, Saito E, Szeszko PR. Changes in white matter microstructure predict lithium response in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. nov 2017;19(7):587-94.
62. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis - The Lancet [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS014067361161516X.pdf>
63. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, Anmella G, Murru A, Pons-Cabrera MT, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2022;134:104266.
64. Ordonnances en psychiatrie et pédopsychiatrie 2022, 4e ed 101 prescriptions courantes - broché - FERRERI F. BOURLA A. - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://livre.fnac.com/a16733253/FERRERI-F-BOURLA-A-Ordonnances-en-psychiatrie-et-pedopsychiatrie-2022-4e-ed>
65. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. juin 2007;9(4):394-412.
66. Tighe SK, Mahon PB, Potash JB. Predictors of Lithium Response in Bipolar Disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. mai 2011;2(3):209-26.
67. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. août 2019;140(2):94-115.
68. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge - PubMed [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23378337/>
69. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*. 2000;42 Suppl 1:2-10.
70. Mood disorders in the psychoneurologic borderland: three cases of responsiveness to carbamazepine. | Semantic Scholar [Internet]. [cité 5 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mood-disorders-in-the-psychoneurologic-borderland%3A-Kessler-Barklage/bad5776600f544f33c2267dbf0f7b93578a7903d>
71. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2005;44(5):409-17.

72. C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis | Psychiatrist.com [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/c-reactive-protein-alterations-bipolar-disorder-meta/>
73. Laupu: The efficacy of Garcinia mangostana L.(mangosteen)... - Google Scholar [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+efficacy+of+garcinia+mangostana+L+\(mangosteen\)+pericarp+as+an+adjunctive+to+second-generation+antipsychotics+for+the+treatment+of+schizophrenia:+a+double+blind,+randomised,+placebo-controlled+trial+\[dissertation\]&author=W+Laupu&publication_year=2014&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+efficacy+of+garcinia+mangostana+L+(mangosteen)+pericarp+as+an+adjunctive+to+second-generation+antipsychotics+for+the+treatment+of+schizophrenia:+a+double+blind,+randomised,+placebo-controlled+trial+[dissertation]&author=W+Laupu&publication_year=2014&)
74. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2004;61(5):459-67.
75. Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2004;1021:276-91.
76. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC, et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res*. mars 2016;74:1-7.
77. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M, et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oct 2017;16(3):308-15.
78. Janiri D, Sampogna G, Albert U, Caraci F, Martinotti G, Serafini G, et al. Lithium use in childhood and adolescence, peripartum, and old age: an umbrella review. *Int J Bipolar Disord*. 12 févr 2023;11(1):8.
79. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho A, Fernandes B, Berk M, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 24 janv 2018;175.
80. Nahar L, Delacroix BM, Nam HW. The Role of Parvalbumin Interneurons in Neurotransmitter Balance and Neurological Disease. *Front Psychiatry*. 2021;12:679960.
81. Khodosevich K, Sellgren CM. Neurodevelopmental disorders-high-resolution rethinking of disease modeling. *Mol Psychiatry*. janv 2023;28(1):34-43.
82. Ellul P, Acquaviva E, Peyre H, Rosenzweig M, Gressens P, Klatzmann D, et al. Parental autoimmune and autoinflammatory disorders as multiple risk factors for common neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 18 mars 2022;12(1):1-8.

Abréviations :

TSA : Trouble du spectre autistique

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

TOP : trouble oppositionnel avec provocation

TB : Trouble bipolaire

TND : Trouble du neurodéveloppement

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé de la thèse :

Introduction :

Le trouble bipolaire est une pathologie complexe et hétérogène. L'hypothèse neurodéveloppementale semble prometteuse dans une perspective de stratification. En effet, il existe un intérêt croissant dans la littérature pour définir un sous-groupe neurodéveloppemental des troubles bipolaires. A notre connaissance, il n'y a pas à ce jour d'étude spécifique sur la réponse au traitement dans ce sous-groupe. L'expérience clinique amène à formuler l'hypothèse que ces patients répondaient de manière inhabituelle aux traitements psychotropes.

L'objectif de ce travail de thèse est d'explorer l'efficacité des traitements dans un sous-groupe de patients bipolaires présentant une forte charge neurodéveloppementale au travers d'une revue de la littérature.

Méthode :

Nous avons premièrement défini une équation de recherche spécifique, puis nous nous sommes servis de la base de données PubMed. Enfin nous avons réalisé une analyse exhaustive des articles publiés depuis moins de cinq ans.

Nous n'avons pas trouvé d'étude spécifique aux patients avec une charge neurodéveloppementale élevée. Notre étude s'est donc plus particulièrement intéressée au trouble bipolaire juvénile. En effet l'âge de début précoce de survenue de la maladie est un des critères les plus robuste du phénotype neurodéveloppemental.

Nous avons lu les titres et les résumés de 153 articles avant de sélectionner 43 articles pour une analyse plus approfondie.

Résultats :

Après ce travail il nous est possible d'énoncer une réponse inhabituelle dans cette population qui répond moins bien aux traitements considérés comme les gold standard, le lithium lors d'épisode maniaque et la quétiapine lors d'épisode dépressif. Le lithium semble rester le plus efficace en phase d'entretien.

Les antipsychotiques semblent agir plus rapidement et efficacement lors des épisodes maniaques particulièrement en cas de début précoce de la maladie, de symptômes psychotiques ou de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité comorbide. La Lurasidone apparaît prometteuse en cas d'épisode dépressif. La N acétyl cystéine, quant à elle, donne l'impression d'optimiser la réponse thérapeutique.

Conclusion :

Cette revue semble en faveur d'une réponse inhabituelle aux thymorégulateurs. Toutefois le phénotype neurodéveloppemental doit être mieux spécifié. Puis il doit être spécifiquement étudié à l'aide d'études prospectives comparant la réponse dans ce sous-groupe par rapport à la réponse en cas de trouble sans phénotype neurodéveloppemental.

Mots clés : Trouble bipolaire - réponse thérapeutique - neurodéveloppement - trouble bipolaire juvénile - âge de début précoce - TDAH