



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de résistance dans le trouble bipolaire : une étude rétrospective descriptive d'une cohorte de patients pris en charge au CHU de Lille entre janvier 2022 et mars 2024 au sein de DEMHETER.**

Présentée et soutenue publiquement le 9 avril 2025 à 14h  
au Pôle Formation  
par Ariane **SEMME**L

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Guillaume VAIVA**

**Assesseur :**

**Monsieur le Docteur Emmanuel WERTZ**

**Directrice de thèse :**

**Madame le Docteur Maéva MAGNAT**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1. Généralités sur le trouble bipolaire</b> .....	<b>9</b>
1.1.1. <i>Aspects historiques</i> .....	9
1.1.2. <i>Définitions et présentations cliniques</i> .....	11
1.1.3. <i>La question du spectre bipolaire</i> .....	15
1.1.4. <i>Epidémiologie</i> .....	17
1.1.5. <i>Grands principes thérapeutiques</i> .....	19
<b>1.2. Diagnostics différentiels</b> .....	<b>23</b>
<b>1.3. Comorbidités fréquentes dans le trouble bipolaire</b> .....	<b>27</b>
<b>1.4. Facteurs de résistance dans la prise en charge du trouble bipolaire</b> .....	<b>31</b>
1.4.1. <i>Définition de la résistance</i> .....	31
1.4.2. <i>Facteurs de résistance</i> .....	33
<b>1.5. DEMHETER</b> .....	<b>37</b>
<b>1.6. Objectif de la thèse</b> .....	<b>40</b>
<b>2. Méthode</b> .....	<b>41</b>
<b>2.1. Description de la méthode</b> .....	<b>41</b>
<b>2.2. Données d'intérêt</b> .....	<b>42</b>
<b>2.3. Population de l'étude</b> .....	<b>43</b>
<b>3. Résultats</b> .....	<b>47</b>
<b>3.1. Comorbidités psychiatriques et addictologiques</b> .....	<b>48</b>
<b>3.2. Comorbidités non psychiatriques</b> .....	<b>50</b>
<b>3.3. Analyse pharmacogénétique</b> .....	<b>52</b>
<b>3.4. Bilan biologique</b> .....	<b>54</b>
<b>3.5. Explorations cérébrales</b> .....	<b>54</b>
<b>3.6. Prise en charge faite ou proposée par DEMHETER</b> .....	<b>55</b>
<b>4. Discussion</b> .....	<b>57</b>
<b>4.1 Synthèse des résultats et perspectives</b> .....	<b>57</b>
<b>4.2 Limites de l'étude</b> .....	<b>68</b>
<b>5 Conclusion</b> .....	<b>70</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>71</b>

## Liste des abréviations

**APA** : antipsychotique atypique

**CANMAT** : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

**CRP** : centre régional du psychotrauma

**DaTSCAN** : scintigraphie avec injection de ioflupane marqué à l'iode 123

**DEMHETER** : Dispositif d'Évaluation des Maladies de l'Humeur Et de leur Traitement

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**DSM** : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

**DSM-5-TR** : texte révisé de la 5<sup>e</sup> édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

**DTD** : difficult to treat depression (dépression difficile à traiter)

**ECT** : électroconvulsivothérapie

**EEG** : électro-encéphalogramme

**EMDR** : Eye Movement Desensitization and Reprocessing (Retraitement et Désensibilisation par Mouvement Oculaire)

**ETP** : éducation thérapeutique

**IPA** : infirmière en pratique avancée

**ISRS** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**MOCA** : Montreal Cognitive Assessment

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PPC** : pression positive continue

**RANZCP** : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

**rTMS** : stimulation magnétique transcrânienne

**SAOS** : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

**STEPPS** : Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (thérapie fondée sur la résolution de problèmes)

**TAG** : trouble d'anxiété généralisée

**TB** : trouble bipolaire

**TCC** : thérapie cognitivo-comportementale

**TCD** : thérapie comportementale dialectique

**TDAH** : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

**tDCS** : stimulation transcrânienne à courant direct

**TEP-TDM** : tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie

**TOC** : trouble obsessionnel-compulsif

**TRD** : treatment resistant depression (dépression résistante au traitement)

**TSH** : thyroestimuline

**TSPT** : trouble de stress post-traumatique

**TUS** : trouble de l'usage de substance

**WMHSI** : World Mental Health Survey Initiative

## Liste des figures

Figure 1 : Définition des épisodes présentés dans le trouble bipolaire selon le DSM-5-TR (9).....	12
Figure 2 : Principales molécules utilisées dans le TB métabolisées par les CYP45037	
Figure 3 : Niveaux de soin dans DEMHETER (68) .....	38
Figure 4 : Bilan standardisé pour les troubles de l'humeur résistants .....	39
Figure 5 : Liste des données d'intérêt recueillies dans les dossiers patient.....	42
Figure 6 : Diagramme de flux .....	44
Figure 7 : Caractéristiques de la population .....	45
Figure 8 : Répartition des patients selon le professionnel à l'origine de l'adressage à DEMHETER.....	46
Figure 9 : Facteurs de résistance présentés par les patients de la cohorte .....	47
Figure 10 : Comorbidités psychiatriques et addictologiques présentées par les patients de la cohorte .....	48
Figure 11 : Répartition des traits de personnalité parmi les 24 patients présentant un trouble de la personnalité .....	49
Figure 12 : Répartition des substances mésusées parmi les 18 patients présentant un trouble de l'usage de substance.....	49
Figure 13 : Comorbidités non psychiatriques présentées par les patients de la cohorte .....	50
Figure 14 : Variants génomiques des CYP450 présentés par les patients de la cohorte ayant bénéficié d'une analyse pharmacogénétique .....	53
Figure 15 : Explorations cérébrales réalisées.....	55
Figure 16 : Prise en charge non médicamenteuse faite ou proposée au sein de DEMHETER.....	56

## 1. Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble psychiatrique sévère et chronique, faisant partie des troubles de l'humeur, dont l'étiopathogénie reste encore largement inconnue, et qui se caractérise par une alternance de phases pendant lesquelles l'humeur, l'énergie et l'activité sont soit augmentées (épisodes maniaques ou hypomaniaques), soit diminuées (épisodes dépressifs), soit mixtes.

Cette thèse présentera dans un premier temps le TB, les grands principes de sa prise en charge, ses principales comorbidités et diagnostics différentiels. Elle expliquera ensuite la notion de TB résistant ou complexe, et les facteurs pouvant participer à cette résistance. Suivra une présentation du dispositif DEMHETER (Dispositif d'Évaluation des Maladies de l'Humeur Et de leur Traitement) dont est issue la cohorte de patients étudiée dans cette thèse.

Dans une deuxième et troisième partie seront décrits d'une part la méthode utilisée, et d'autre part la cohorte de patients, les potentiels facteurs de résistance qu'ils présentent, ainsi que les interventions réalisées.

Enfin, la dernière partie de cette thèse s'attachera à discuter des perspectives d'amélioration de la prise en charge de ces patients selon les facteurs de résistance potentiels mis en avant.

## 1.1. Généralités sur le trouble bipolaire

### 1.1.1. Aspects historiques

Les premiers écrits au sujet de la manie et de la mélancolie remontent à l'Antiquité, avec leur description en tant que troubles individualisés dans des textes médicaux attribués à Hippocrate. Arétée de Cappadoce (1<sup>er</sup> siècle après J.-C.), adepte d'Hippocrate, serait le premier à avoir établi un lien entre ces deux états en apparence opposés mais susceptibles de survenir chez les mêmes patients. Il fut suivi par de nombreux auteurs au fil des siècles (1,2). Il faut toutefois se méfier des anachronismes dans l'interprétation des textes classiques car les termes antiques ont des significations parfois différentes de l'usage actuel (2).

Jusqu'au 17<sup>ème</sup> siècle, la manie est considérée comme une forme de terminaison de la mélancolie (3). On trouve dans *L'Anatomie de la mélancolie* de Robert Burton, publié pour la première fois en 1621, une première utilisation de la mélancolie dans son sens moderne de dépression, ainsi qu'une description de son alternance avec la manie (2). A l'aube de la psychiatrie moderne, Esquirol, Falret et Griesinger soulignent le caractère saisonnier de cette alternance, ainsi que le rôle de l'hérédité dans ce trouble. En 1854, Jean-Pierre Falret parlera de « folie circulaire », et Jules Baillarger de « folie à double forme ». En 1883, Ritti, un autre auteur français, publie le premier ouvrage médical exclusivement consacré à la bipolarité et qui constitue une revue des auteurs qui, de l'Antiquité gréco-romaine au 19<sup>ème</sup> siècle, ont su repérer les cas d'alternance de manie et de mélancolie chez un même malade (3,4).

C'est Emil Kraepelin qui, à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, au cours des éditions successives de son *Traité de psychiatrie*, a d'une part transformé l'alternance de

dépression et de manie en une seule entité clinique qu'il appela la « folie maniaco-dépressive », et a d'autre part séparé la « démence précoce » (qui correspond aux tableaux schizophréniques) et la « folie maniaco-dépressive » (les troubles bipolaires) ; c'est la dichotomie kraepelinienne. Il envisagea alors un continuum entre ces deux états thymiques (2). En effet, il avait observé que des patients dont l'histoire clinique débutait par une dépression ont finalement présenté de la manie et d'autres ont présenté un état hypomaniaque mais pas au-delà, tandis que certains avaient une évolution cyclique plus rapide sans épisode maniaque franc. Il observa également que chez de nombreux patients, la manie et la dépression se sont souvent mélangées dans le même épisode. Kraepelin a conclu que tous ces facteurs étaient des manifestations d'un seul processus morbide qui s'exprimait sous diverses formes cliniques. Il a également mis en lumière l'accélération de la maladie au cours de son évolution, l'existence d'une saisonnalité et d'un terrain familial (5).

Dans les années 1930, Kleist opposera les psychoses unipolaires aux psychoses bipolaires, conférant à la manie le statut de pierre angulaire du syndrome (6,7). Le terme de trouble bipolaire fera son entrée dans le DSM en 1980, remplaçant celui de psychose maniaco-dépressive et distinguant les troubles bipolaires des troubles unipolaires, s'éloignant ainsi de la vision de continuum de Kraepelin (2).

Le concept de trouble bipolaire a ensuite été révisé lors des éditions suivantes du DSM, jusqu'à la version la plus récente : le texte révisé de la 5<sup>e</sup> édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5-TR).

### *1.1.2. Définitions et présentations cliniques*

Il existe aujourd'hui de nombreuses propositions de classifications concernant le trouble bipolaire. Il est communément admis qu'il s'agit d'une pathologie de l'humeur avec des variations qui se caractérisent par une alternance de phases maniaques ou hypomaniaques, de phases dépressives, ou éventuellement de phases mixtes, ayant un retentissement fonctionnel.

Les définitions des phases maniaques et dépressives sont claires. Lors d'une phase dépressive le sujet présente une diminution de l'humeur et de l'énergie, et les mêmes symptômes que dans la maladie dépressive unipolaire : aboulie, anhédonie, variation de l'appétit et du sommeil, asthénie, ralentissement psychomoteur ou agitation, idées de dévalorisation ou de culpabilité excessive, troubles de la concentration, pensées de mort, etc. La phase maniaque consiste au contraire en une augmentation de l'humeur et de l'énergie ou de l'irritabilité, accompagnées de symptômes tels que l'augmentation de l'estime de soi, des idées de grandeur, une réduction du besoin de sommeil, une tachypsychie, une agitation psychomotrice, un engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables. L'hypomanie se définit par des symptômes maniaques de moindre intensité ne permettant pas de répondre à la définition de l'épisode maniaque, et n'entravant pas ou peu le fonctionnement.

Quant à l'épisode mixte, il était défini dans le DSM-4 par la présence des critères complets d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif au cours d'une période d'une semaine. Cependant, cette définition n'était pas efficiente car elle exigeait qu'un épisode dépressif et maniaque se produisent simultanément. En pratique, les épisodes

mixtes sont inclus dans la manie dans la plupart des essais cliniques (8). Le DSM-5 ne comprend que trois types d'épisodes thymiques : dépressif majeur, maniaque et hypomaniaque. Les épisodes mixtes de l'humeur n'y apparaissent pas, et les « caractéristiques mixtes » deviennent une spécification pour les épisodes maniaques, hypomaniaques ou dépressifs (figure 1). Les recommandations australiennes de 2020 considèrent comme état mixte tout état d'humeur dans lequel les symptômes traditionnellement décrits comme appartenant à la manie ou à la dépression sont présents aux côtés des symptômes considérés comme appartenant à l'autre pôle, sans fixer de seuil (et donc pour qualifier un état mixte même un seul symptôme du pôle opposé peut être suffisant) (8).

*Figure 1 : Définition des épisodes présentés dans le trouble bipolaire selon le DSM-5-TR (9)*

Épisode maniaque	<p>A. Période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.</p> <p>B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.</li> <li>· Réduction du besoin de sommeil.</li> <li>· Plus grande communicabilité que l'habitude.</li> <li>· Fuite des idées.</li> <li>· Distractibilité.</li> <li>· Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice.</li> <li>· Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables.</li> </ul> <p>C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.</p> <p>D. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale généralisée.</p>
------------------	---

<p>Épisode hypomaniaque</p>	<p>A. Période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer <u>au moins 4 jours consécutifs</u> et être présente toute la journée, presque tous les jours.</p> <p>B. Idem épisode maniaque.</p> <p>C. La perturbation de l'humeur <u>n'est pas assez sévère</u> pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. Il n'existe <u>pas de caractéristiques psychotiques</u>.</p> <p>D. Idem épisode maniaque.</p>
<p>Épisode dépressif majeur</p>	<p>A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents presque toute la journée, presque tous les jours, pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Humeur dépressive</li> <li>2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités</li> <li>3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit</li> <li>4) Insomnie ou hypersomnie</li> <li>5) Agitation ou ralentissement psychomoteur</li> <li>6) Fatigue ou perte d'énergie</li> <li>7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante)</li> <li>8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision</li> <li>9) Pensées récurrentes de mort, idées suicidaires</li> </ol> <p>B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.</p> <p>C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou à une autre affection médicale.</p>
<p>Épisode mixte</p>	<p>N'apparaît pas dans le DSM-5-TR comme épisode</p>
<p>Épisode maniaque avec caractéristiques mixtes</p>	<p>Épisode maniaque associé pendant la majeure partie de l'épisode à au moins 3 symptômes caractéristiques de la dépression (en dehors des symptômes communs à la manie et à la dépression : irritabilité, agitation psychomotrice et distractibilité).</p>
<p>Épisode dépressif majeur avec caractéristiques mixtes</p>	<p>Épisode dépressif majeur associé pendant la majeure partie de l'épisode à au moins 3 symptômes caractéristiques de la manie (en dehors des symptômes communs à la manie et à la dépression : irritabilité, agitation psychomotrice et distractibilité).</p>

Les différentes présentations cliniques du TB peuvent être caractérisées notamment selon leur type (type I ou type II), leur polarité (prédominance vie entière de phases dépressives ou maniaques), la fréquence et le moment d'apparition des épisodes thymiques (saisonnalité, cycles rapides). D'après le DSM-5-TR, le TB de type I est défini par la survenue d'un ou plusieurs épisodes maniaques. Le TB de type II est défini par la survenue d'au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif majeur, et l'absence de survenue d'un épisode maniaque (9). Le trouble bipolaire à cycles rapides, plus sévère et difficile à traiter, est défini par la survenue d'au moins 4 épisodes maniaques et/ou dépressifs par an (10).

De plus, il est intéressant d'évoquer la cyclothymie ou trouble cyclothymique. Il existe une opposition entre la cyclothymie définie comme une maladie psychiatrique à part entière et la cyclothymie définie comme une disposition tempéramentale.

Ainsi, la cyclothymie comme maladie psychiatrique, considérée comme une forme atténuée de trouble bipolaire (2,11), est définie dans le DSM-5 par la présence pendant une période initiale d'au moins 2 ans de nombreuses périodes de symptômes hypomaniaques et de nombreuses périodes de symptômes dépressifs, distinctes les unes des autres mais qui ne réunissent pas les critères d'un épisode hypomaniaque ni ceux d'un épisode dépressif caractérisé. Ces symptômes sont présents la plupart du temps, sans intervalle libre de plus de 2 mois (12).

D'autres considèrent la cyclothymie comme une prédisposition tempéramentale aux troubles de l'humeur, voire comme une expression prodromique du trouble bipolaire. Le tempérament cyclothymique est alors caractérisé par une instabilité de l'humeur, les personnes avec ce tempérament présentant des caractéristiques dépressives (basse estime de soi, retrait social, manque d'énergie) qui alternent avec

des caractéristiques hypomanes (diminution du besoin de sommeil, créativité, énergie, confiance et sociabilité) lors de phases cycliques durant au moins deux jours (13).

Plusieurs études ont montré que la présence d'un trouble cyclothymique pourrait être associée à un plus grand risque de développer un trouble bipolaire, mais cette association ne permet pas de déterminer si le trouble cyclothymique est un facteur de risque indépendant ou une phase prodromale du trouble bipolaire. Très peu d'études cliniques ont été publiées sur la cyclothymie comme trouble de l'humeur à ce jour. Cela a sans doute été favorisé par sa définition peu consensuelle, et par la difficulté d'étudier un trouble dont les manifestations cliniques restent discrètes (2).

Enfin, de nombreux sujets présentent des troubles ressemblant à un trouble bipolaire mais ne répondant pas aux critères précédemment décrits. Ceux-ci peuvent être classés dans la catégorie « Autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié » (12).

### *1.1.3. La question du spectre bipolaire*

Le trouble bipolaire de type II a été considéré à une période comme une forme atténuée de trouble bipolaire. La distinction originale entre type I et type II par Dunner et al (14) était basée sur l'hospitalisation pour manie : la phase maniaque est tellement perturbatrice que le besoin d'hospitalisation était indéniable dans les cas de TB de type I. Les critères actuels du DSM-5-TR impliquent une dichotomie trouble unipolaire versus trouble bipolaire, eux-mêmes divisés en types I et II. Bien que ces critères cloisonnants soient classiquement utilisés en recherche, les frontières entre les types de troubles bipolaires restent discutées, et la tendance revient actuellement à considérer un continuum entre ces états, soulevant la question du spectre bipolaire.

Dans ses recommandations sur le repérage du trouble bipolaire, la HAS évoque « des indicateurs de bipolarité permettant de suspecter une évolution possible vers une bipolarité » sans qu'il n'y ait eu de phase hypomaniaque ou maniaque. Par exemple, certaines caractéristiques d'un trouble dépressif doivent faire poser la question d'un trouble bipolaire : la survenue précoce avant 25 ans, des antécédents d'épisodes dépressifs multiples (3 ou plus), avec des débuts et des fins abrupts, une agitation, une hyperréactivité émotionnelle, une hypersomnie, une hyperphagie, une suicidalité marquée avec l'utilisation de moyens violents, des caractéristiques psychotiques, une survenue dans le péri-partum, des antécédents familiaux de trouble bipolaire, une réponse atypique à un traitement antidépresseur (réponse très rapide, aggravation des symptômes, apparition d'une agitation) (15,16).

Un autre indicateur de bipolarité proposé par certains auteurs est le tempérament affectif. Le tempérament est la manière d'être d'une personne, regroupant des caractéristiques stables dans le temps de disposition générale de l'humeur, du niveau d'activité et des rythmes biologiques, avec une incidence sur la relation avec l'environnement. Le tempérament cyclothymique décrit précédemment et le tempérament hyperthymique (personnes exubérantes, énergiques, extraverties, optimistes, avec une confiance exagérée, un besoin de sommeil réduit, actives socialement, menant de nombreux projets, s'engageant dans des postes à responsabilité avec prises de risque), pourraient représenter un facteur prédisposant ou une forme atténuée du trouble bipolaire. Ces deux tempérament seraient sur-représentés chez les apparentés au premier degré de patients bipolaires de type I (13,17,18). Plusieurs travaux ont observé qu'une proportion importante de patients bipolaires (plus du tiers) présentaient un tempérament hyperthymique ou

cyclothymique (13,19). On serait ainsi en présence d'un continuum trait-état entre le tempérament et les épisodes affectifs, avec l'idée que plus le tempérament est extrême, plus le risque serait grand de développer un trouble affectif (13). Akiskal et Pinto ont élaboré une classification des troubles bipolaires qui tient compte de ces tempéraments, proposant de considérer l'association d'une dépression à un tempérament cyclothymique, et l'association d'une dépression à un tempérament hyperthymique, comme deux types de trouble bipolaire à part entière (5).

Enfin, selon certains auteurs, ce spectre bipolaire inclurait également du fait d'une forte comorbidité : certains troubles de personnalité notamment état-limite, certains troubles anxieux notamment obsessionnels compulsifs, des abus de substances (7).

Bien que critiqué par certains qui le trouvent trop vaste pour être opérant, le concept de spectre bipolaire est donc supposé être plus proche de la réalité clinique, et ainsi permettre de mieux dépister le TB et de proposer une prise en charge précoce. Il reflète en tout cas la difficulté diagnostique de ce trouble du fait de son hétérogénéité de présentations cliniques et du chevauchement symptomatique avec ses nombreuses et fréquentes comorbidités.

#### *1.1.4. Epidémiologie*

Le trouble bipolaire est une affection psychiatrique chronique et invalidante qui se manifeste habituellement entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. Le début des troubles survient le plus souvent en fin d'adolescence, mais le diagnostic

est posé en moyenne à la fin de la vingtaine, soulignant la difficulté diagnostique de ce trouble (16). La prévalence du trouble bipolaire tout au long de la vie est de 1 à 2 %. Le TB de type I touche autant les hommes que les femmes (10), tandis que le sexe ratio dans le TB de type II est de 2 femmes pour 1 homme. Il est prouvé que le risque de récurrence augmente avec le nombre d'épisodes antérieurs, qu'un plus grand nombre d'épisodes est associé à une chronicisation des symptômes même en dehors des événements aigus, à une déficience fonctionnelle et à une moindre réponse aux traitements (8). Le risque suicidaire est considérable dans cette population clinique : on estime que 20 % des patients bipolaires non traités décèdent par suicide. Ce risque est 30 fois supérieur à celui de la population générale (10). Le trouble bipolaire s'accompagne d'une diminution de l'espérance de vie de 25 à 30 ans, liée en grande partie aux pathologies cardiovasculaires et métaboliques associées (20). La qualité de vie est fortement impactée, les patients avec un trouble bipolaire présentant des symptômes (en particulier dépressifs) pendant environ la moitié de leur vie, les empêchant de se maintenir dans leur emploi environ 30 % du temps (16).

La « World Mental Health Survey Initiative » (WMHSI), enquête épidémiologique à échelle mondiale initiée par l'OMS, a rapporté des estimations de prévalence dans la population générale mondiale de 0,6 % pour le TB de type I, de 0,4 % pour le TB de type II, et de 1,4 % pour les formes cliniques apparentées au TB comprenant le trouble cyclothymique ainsi que les « autres troubles bipolaires et troubles connexes spécifiés et non précisés » (21). Mais d'autres auteurs comme Angst, dont la recherche a été décisive pour favoriser la distinction bipolaire-unipolaire, ont publié des données épidémiologiques qui indiquent qu'au moins 5 % de la population générale présente des troubles du spectre bipolaire, et ont ainsi mis en

cause le chiffre conventionnel de 1 % pour les troubles bipolaires dans la population générale (5). Quoiqu'il en soit, il s'agit d'un trouble fréquent.

#### *1.1.5. Grands principes thérapeutiques*

La prise en charge du trouble bipolaire comprend la prise en charge de l'épisode aigu (maniaque, hypomaniaque, dépressif, ou mixte) ainsi que le traitement de maintien de la stabilité de l'humeur pour prévenir la survenue d'un nouvel épisode aigu. Cela implique des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques. Cette partie se limitera à exposer les principaux traitements du trouble bipolaire. Elle a été rédigée en s'appuyant sur les recommandations australiennes et néo-zélandaises de 2020 du Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) (8), sur les recommandations canadiennes de 2018 mises à jour en 2023 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (21), et sur les recommandations françaises de 2019 du VIDAL (10).

Dans un premier temps, il convient d'éliminer une cause non psychiatrique dont l'intoxication aiguë, et d'évaluer le risque suicidaire afin de mettre en place les mesures nécessaires. La réévaluation de l'ensemble de l'ordonnance est indispensable, permettant d'identifier les molécules pouvant induire des symptômes dépressifs ou maniaques. Le cas échéant, la prise en charge addictologique est essentielle avec un but d'éviction des substances psychoactives illicites et de l'alcool. La psychoéducation du patient et de son entourage et la prise en charge sociale permettent d'améliorer la compréhension de la pathologie, de limiter les facteurs de stress, et de favoriser une meilleure adhésion aux soins. Enfin, l'application de principes hygiéno-diététiques

concernant le sommeil, l'alimentation et l'activité sportive, ainsi que la psychothérapie font partie intégrante de la prise en charge et doivent se faire en parallèle de tout traitement pharmacologique.

L'épisode maniaque est une urgence psychiatrique, qui requiert le plus souvent une hospitalisation. En plus des mesures non pharmacologiques évoquées précédemment, une stratégie pharmaco-thérapeutique doit être mise en place en initiant un traitement ou en l'optimisant (si le patient a déjà un traitement au long cours, il convient de vérifier sa bonne observance en réalisant un dosage plasmatique). La monothérapie est toujours à privilégier, et les molécules recommandées en première intention sont soit le lithium ou l'acide valproïque dans la catégorie des thymorégulateurs, soit certains antipsychotiques atypiques (APA) que sont la quétiapine, l'aripiprazole, la risperidone (8,10,21), l'asénapine, la cariprazine (8,21), l'olanzapine (10), l'halopéridol (8), la palipéridone (21). En présence de symptômes aigus d'intensité sévère, d'agitation, de symptômes psychotiques ou de nécessité d'un traitement administrable par voie intramusculaire, on privilégiera un APA. En effet, les APA peuvent avoir une action antimaniaque plus rapide et ont des propriétés sédatives utiles pour la gestion de l'agitation. Dans les autres cas, on privilégiera un thymorégulateur qui présente une meilleure efficacité et une meilleure tolérance à long terme, et qui sera la base du traitement de maintien suite à l'épisode aigu. Si besoin, ces traitements peuvent être associés en bithérapie en associant un thymorégulateur (lithium ou acide valproïque) et un APA. En deuxième ligne, on pourra utiliser la carbamazépine, essayer d'autres associations en bithérapie, ou se tourner vers l'électro-convulsivothérapie (ECT). Concernant l'épisode hypomaniaque, peu d'études

spécifiques ont été réalisées. L'expérience clinique suggère que les médicaments utilisés dans la manie sont également valables.

Concernant la dépression bipolaire, le seul médicament ayant une AMM en France est la quéliapine. Cependant, le VIDAL recommande en première intention une monothérapie par quéliapine, par lithium ou par valproate ; et le RANZCP et la CANMAT y ajoutent la lurasidone et la cariprazine pour les APA. Les recommandations canadiennes font la différence entre un épisode dépressif survenant dans un trouble bipolaire de type I et de type II : dans l'épisode dépressif du trouble bipolaire de type II, seule la quéliapine y est recommandée en première intention. Si l'efficacité est insuffisante, les étapes suivantes sont de switcher pour une autre molécule de première ligne en cas d'absence de réponse, ou d'augmenter le traitement en ajoutant une autre molécule de première ligne en cas de réponse partielle (« add on »). Dans certains cas, un antidépresseur peut être utilisé en association à un thymorégulateur, mais la monothérapie par antidépresseur est le plus souvent à proscrire en raison du risque de virage maniaque. En deuxième intention, les principales options sont la monothérapie par carbamazépine ou olanzapine, la bithérapie voire la trithérapie en associant les molécules recommandées en première intention, le switch ou l'adjonction d'un antidépresseur, ou l'ECT.

Concernant l'état mixte, les preuves spécifiques manquant, les recommandations sont fondées sur des études menées dans divers états d'humeur mixte, sur l'extrapolation du traitement de la manie et de la dépression bipolaire, et sur l'expérience clinique, le but étant de traiter les symptômes présents et d'éviter ce faisant d'en créer de nouveaux du pôle opposé. Cela mène donc à se tourner vers des

molécules avec à la fois une action antimaniaque et antidépressive (8). Dans un premier temps l'ensemble du traitement doit être réévalué afin de discontinuer les molécules pouvant favoriser un état mixte (les antidépresseurs principalement). Le RANZCP recommande en première intention l'utilisation d'une monothérapie par lithium, valproate ou quétiapine, ou d'une bithérapie par lithium et quétiapine ou lithium et valproate. En cas de prédominance maniaque l'aripiprazole est une option. Le VIDAL ne fait pas de distinction pour la prise en charge de l'épisode mixte par rapport à celle de l'épisode maniaque.

Après résolution d'un épisode thymique aigu, la phase de maintien est le moment idéal pour les interventions psychologiques, sociales, de psychoéducation, et de santé globale (consultation du médecin généraliste). Les psychothérapies spécifiques fondées sur des preuves pour le maintien et la prophylaxie du trouble bipolaire comprennent la psychoéducation de groupe, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux (IPSRT) et la thérapie familiale fonctionnelle (FFT) (8). Le choix du traitement de maintien dépend de la polarité dominante de la maladie, de la polarité du dernier épisode aigu résolutif, des facteurs ayant précipité l'épisode, de la préférence du patient et de ses capacités d'observance du traitement, de l'historique des traitements essayés et de leur efficacité, des comorbidités présentées par le patient. Dans la mesure du possible, on privilégiera la ou les molécules ayant été efficaces dans la résolution de l'épisode aigu. Toutefois, des modifications seront envisagées afin d'aller vers un traitement avec la meilleure tolérance possible au long cours. Le traitement sera en principe prescrit à vie, selon le VIDAL (10). Les molécules recommandées en première intention en monothérapie sont le lithium, le valproate, la quétiapine, l'asénapine, la

lamotrigine, l'aripiprazole (8,21), l'olanzapine, la rispéridone (10). En cas de prépondérance de dépression on favorisera la lamotrigine, le valproate ou la quétiapine (8,10), et en cas de prépondérance de manie on favorisera l'aripiprazole (8). Si une bithérapie est nécessaire, elle pourra se faire en associant soit du lithium soit du valproate avec un APA (quétiapine ou aripiprazole). La carbamazépine est placée parmi les traitements de deuxième ligne par le RANZCP et par la CANMAT.

Dans le trouble cyclothymique, le traitement thymorégulateur en monothérapie est moins souvent efficace et les bithérapies (valproate ou lithium + antipsychotiques atypiques) sont souvent utilisées (10). La littérature est là aussi succincte, mais plusieurs études préliminaires ou case reports soulignent l'intérêt du lithium à dose moyenne (600 à 900 mg/j), des thymorégulateurs comme le valproate, plutôt à faible dose (2,22–24) ou des antipsychotiques comme la quétiapine (2,25). Une étude a par ailleurs montré l'efficacité d'une approche psychothérapeutique inspirée des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) (2,26), et un rapport de cas retrouve un intérêt des méthodes de pleine conscience dans ce trouble (2,27).

## **1.2. Diagnostics différentiels**

Dans le domaine des pathologies psychiatriques, en l'absence de validateurs externes (tests de laboratoire, imagerie...), les critères des catégories diagnostiques sont restreints aux traits cliniques, au profil évolutif et aux antécédents personnels et familiaux (2,28). La stabilité diagnostique des TB dans les premières années de la maladie n'est pas bonne : l'une des plus importantes études prospectives, sur 7 ans,

montre que 17 % des sujets présentant un diagnostic autre que le TB sont ensuite redirigés vers ce diagnostic (2,29).

Les diagnostics différentiels du TB sont nombreux et doivent être recherchés, notamment certaines pathologies somatiques (endocriniennes et métaboliques, infectieuses, neurologiques, auto-immunes...) dont les symptômes peuvent mimer ceux d'un TB, la prise de certains médicaments comme les corticoïdes, l'interféron alpha, certains antipaludéens, le méthylphénidate, ainsi que la consommation de substances psychoactives (30). La différence doit également être faite avec les autres pathologies psychiatriques : le trouble dépressif unipolaire, les troubles de la personnalité notamment le trouble borderline ou état-limite, les troubles anxieux, les troubles schizophréniques et autres troubles psychotiques, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Souvent, c'est l'approche diachronique du clinicien qui permettra d'écarter avec certitude les diagnostics différentiels. Toutefois, certains éléments d'orientation sont intéressants à prendre en compte dès les premiers épisodes de la maladie.

Il apparaît évident que la question du diagnostic différentiel se pose entre trouble dépressif unipolaire et trouble bipolaire devant un tableau de dépression sans histoire de manie ni d'hypomanie. Devant le pronostic et les conséquences trop souvent délétères d'un trouble bipolaire méconnu et les différences dans la prise en charge, il est pourtant essentiel de faire la différence entre ces deux troubles. Pour cela, il est utile de rechercher les indicateurs de bipolarité évoqués précédemment.

Le diagnostic différentiel avec le trouble schizophrénique peut également poser problème, notamment au début de l'évolution de la maladie. Les symptômes

thymiques et psychotiques se chevauchent considérablement dans les troubles de l'humeur et dans la schizophrénie : en effet, les symptômes dépressifs sont très fréquents chez les patients avec une schizophrénie, et les symptômes psychotiques se retrouvent lors d'épisodes maniaques ou d'épisodes dépressifs à caractéristiques psychotiques dans le trouble bipolaire. Il existe également une co-agrégation des troubles schizophréniques et bipolaires dans les histoires familiales (2,31,32). De plus, la dichotomie entre trouble bipolaire et trouble schizophrénique a été remise en question plusieurs fois, notamment avec l'apparition de la catégorie diagnostique du trouble schizo-affectif. On peut noter que les patients souffrant de schizophrénie présentent généralement lors du premier épisode plus de symptômes négatifs (2,33–35) et de troubles du cours de la pensée (2,34,36,37), qu'un ajustement prémorbide de mauvaise qualité et qu'un début plus insidieux de la maladie sont plus évocateurs de schizophrénie (2,33,35,38,39), et qu'un mode d'entrée brutal dans la maladie et une durée de psychose sans traitement plus courte orientent vers un trouble bipolaire (2,33,35). Les études d'imagerie structurale ont montré que les troubles bipolaires et la schizophrénie pourraient présenter des spécificités, mais ces résultats sont à considérer avec prudence étant issus le plus souvent d'études cas-témoins avec de possibles facteurs de confusion (2).

Les troubles de la personnalité du cluster B et les troubles bipolaires ont en commun de l'impulsivité, des comportements suicidaires, l'abus de substances (2), ainsi que les comportements antisociaux pour le trouble de personnalité antisociale, une mégalomanie pour la personnalité narcissique, un comportement excessif pour la personnalité histrionique. Le diagnostic différentiel peut être particulièrement ardu à poser concernant le trouble de personnalité état-limite, au vu des nombreux

symptômes partagés avec le TB : la labilité affective, l'irritabilité, l'incidence des dépressions atypiques, la présence d'une dysphorie donc de symptômes dépressifs chroniques (40–42), l'impulsivité qui peut mener à des conduites de mise en danger et suicidaires, la consommation de substances psychoactives, parfois des symptômes psychotiques notamment des hallucinations acoustico-verbales, visuelles et olfactives et des idées délirantes de persécution. Néanmoins, ces symptômes sont généralement différents dans les deux troubles du fait de leur intensité, leur fréquence et leur concomitance ou non avec des épisodes thymiques délimités dans le temps.

Les patients avec un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité peuvent présenter un tableau clinique se rapprochant de celui d'un épisode maniaque, particulièrement dans la forme avec hyperactivité. En effet, la symptomatologie de ce trouble peut inclure une dimension comportementale et affective avec un déficit attentionnel, une impulsivité, une hyperkinésie, une logorrhée, une irritabilité, une dysrégulation émotionnelle, une hyperesthésie. Ainsi, la symptomatologie présentée par ces patients peut évoquer la fuite des idées, la distractibilité, l'impulsivité et l'agitation de l'épisode maniaque. Contrairement au TDAH, dans le TB les épisodes d'humeur exaltée sont classiquement nets, épisodiques, accompagnés d'idées de grandeur, et constituent une rupture avec le fonctionnement antérieur (15). Mais chez l'enfant la clinique du TB a tendance à être différente, avec des cycles rapides continuels, des états mixtes fréquents et un caractère épisodique moins marqué (43). D'un point de vue neuropsychologique, les patients TDAH présentent une altération des fonctions cognitives plus marquée (en particulier pour les fonctions exécutives) avec un retentissement scolaire puis professionnel important (2). L'âge de survenue des troubles qui est plus fréquemment précoce dans le TDAH peut également aider

au diagnostic différentiel (15), bien qu'un TB débutant dans l'enfance soit également possible, et se manifeste alors par les mêmes symptômes aspécifiques.

### **1.3. Comorbidités fréquentes dans le trouble bipolaire**

Le trouble bipolaire est fréquemment comorbide d'autres troubles psychiatriques, et notamment de ceux qui sont également des diagnostics différentiels, cette intrication rajoutant à la complexité diagnostique et thérapeutique du trouble. De plus, la comorbidité a un impact sur le cours des TB en augmentant la probabilité de résistance au traitement, la chronicité des symptômes et leurs conséquences, le nombre d'épisodes thymiques, et le risque de suicide (16,44–47). Les comorbidités les plus fréquentes sont les troubles de l'usage de substances (TUS), les troubles anxieux, les troubles de personnalité des clusters B et C (48), les troubles du contrôle des impulsions (TDAH, trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation) (16,49).

Selon une étude parmi 288 patients bipolaires, 42 % expérimenteraient un TUS au cours de leur vie. La prévalence vie entière serait de 33 % pour le trouble de l'usage d'alcool et de 16 % pour le trouble de l'usage de cannabis (46). L'usage de cannabis est associé avec des épisodes thymiques plus longs et des cycles rapides (16,50).

Une étude indique que 24 à 56 % des patients avec un TB répondent aux critères d'un ou plusieurs troubles anxieux tels que le trouble d'anxiété généralisée (TAG), le trouble panique, le trouble de stress post-traumatique (TSPT) (51). Les symptômes et troubles anxieux sont associés à un nombre plus important d'épisodes de l'humeur, plus de symptômes dépressifs, d'idées suicidaires et de troubles du sommeil (16,52). Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une comorbidité chez 10 à 20 % des

patients avec un TB (versus 2 à 3 % dans la population générale), et est associé notamment à un nombre plus important d'épisodes thymiques et des cycles rapides (16).

Une méta-analyse portant sur 122 études entre 1980 et 2010 indique que 42 % des patients atteints de TB présentent également un trouble de la personnalité. Les plus fréquents étaient les personnalités obsessionnelle-compulsive, état-limite, dépendante, évitante, paranoïde et histrionique (48).

Les données de la littérature concernant la prévalence de la comorbidité TDAH et TB sont hétérogènes : celle-ci varie de 10 à 80 % selon les études et diminue avec l'âge, dû en partie au recouvrement des symptômes entre les deux troubles d'autant plus important que le patient est jeune. Une fois la question du diagnostic différentiel écartée, la comorbidité entre TDAH et TB s'approcherait de 15 % (2). Les patients atteints d'un TDAH comorbide présentent plus d'épisodes thymiques, une moins bonne réponse au traitement, davantage de déficience fonctionnelle et un risque accru de suicide (16).

Le TB est également fréquemment comorbide d'affections non psychiatriques, qui expliquent largement l'augmentation de la mortalité « naturelle » (hors suicide et accidents) chez les patients bipolaires, estimée deux fois plus importante que celle de la population générale (20). La mortalité dite « naturelle » représente d'ailleurs davantage de décès chez les patients bipolaires que les suicides et les accidents (2).

Les comorbidités non psychiatriques les plus fréquentes sont le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, et les maladies endocriniennes (16). Plus de 30 % des patients avec un trouble bipolaire présentent un syndrome métabolique, certaines études épidémiologiques énonçant

même des chiffres de plus de 50 % (20,53). Près de la moitié des sujets bipolaires présentent un surpoids ou une obésité. Trois fois plus de patients sont atteints de diabète de type 2 que dans la population générale, soit une prévalence de 7 à 30 % contre 4 % dans la population générale (20). Des études observationnelles retrouvent une association entre l'hypo et l'hyperthyroïdie et les troubles de l'humeur (54).

La prescription de psychotropes joue un rôle dans la survenue du syndrome métabolique, mais n'explique pas à elle seule cette sur-représentation. Plusieurs théories sont actuellement explorées, selon lesquelles le trouble bipolaire et les comorbidités cardiovasculaires partageraient des facteurs étio-pathogéniques communs. L'hypothèse inflammatoire suppose (de façon très résumée) que l'exposition répétée aux facteurs de stress aboutirait par diverses cascades biologiques à la formation excessive de radicaux libres et à un état sub-inflammatoire chronique, favorisant la résistance à l'insuline et l'accumulation de graisses athérogènes. Cette théorie, qui est de plus en plus évoquée dans les troubles de l'humeur, fait donc l'hypothèse d'un dysfonctionnement global, comportant des mécanismes à la fois somatiques et psychiques pour expliquer la physiopathologie du trouble bipolaire (20,55).

L'association fréquente du TB et des pathologies thyroïdiennes est à prendre en considération puisque les dysfonctions thyroïdiennes affectent la stabilité de l'humeur et aggravent l'évolution clinique des TB (56,57).

D'une part, des dysthyroïdies peuvent être induites par le lithium, thymorégulateur largement utilisé dans le TB. Le lithium, par son accumulation dans la glande thyroïde, peut entraîner des modifications métaboliques dans cette dernière, à l'origine d'une hypothyroïdie, d'un goitre, ou plus rarement d'une hyperthyroïdie. Plusieurs études ont rapporté que la prévalence du goitre chez les patients recevant du lithium varie de 30

à 59 % (58). L'hypothyroïdie induite par le lithium implique divers mécanismes : stimulation des anticorps anti-thyroglobuline (Ac-TGB) et anti-thyroperoxydase (Ac-TPO), inhibition de l'absorption d'iode par la thyroïde, rétention d'iode dans les follicules thyroïdiens, inhibition de la libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4, inhibition de la conversion hépatique de T4 en T3. Elle peut survenir à n'importe quel moment du traitement, des premiers mois jusqu'à plus de 15 ans de traitement (58,59). Une analyse rétrospective de deux ans réalisée par Johnson et Eagles sur 718 patients traités au lithium pour un TB a montré une hypothyroïdie chez environ 14 % des femmes âgées de 40 à 59 ans, tandis que l'incidence chez les hommes était de 4,5 % (58,60). Les facteurs de risque de développer une hypothyroïdie induite par le lithium retrouvés dans la littérature sont : le sexe féminin, de vivre dans une zone géographique avec une faible exposition à l'iode, le fait de présenter des anticorps anti-thyroïdiens (58).

Il existe une co-occurrence importante du trouble bipolaire avec de nombreuses autres pathologies. Un antécédent de trouble bipolaire est associé à un risque augmenté de présenter par la suite un trouble neuro-dégénératif (61). La comorbidité entre migraine et trouble bipolaire est également importante. Une étude en population générale sur plus de 36 000 sujets, la Canadian community health survey, a mis en évidence une prévalence plus élevée de migraine chez les sujets souffrant de trouble bipolaire que chez les autres (28,4 % versus 10,3 %) (2,62). Des travaux récents retrouvent une prévalence importante de symptômes bipolaires chez des patients épileptiques (2,63). Une étude épidémiologique portant sur plus de 40 000 sujets a démontré que les patients souffrant de troubles bipolaires rapportaient un handicap fonctionnel en lien avec des plaintes algiques plus important que les patients déprimés ou anxieux, eux-mêmes plus gênés par la douleur que la population générale (2,64).

La présence de ces comorbidités, qui sont fréquemment non diagnostiquées et non traitées (16), alourdit le tableau global et complexifie la prise en charge. Il est par exemple prouvé que la co-occurrence du syndrome métabolique dans la population bipolaire est associée à un tableau clinique plus complexe, à une moins bonne réponse au traitement, ainsi qu'à une évolution de la maladie défavorable (53), qu'il existe un risque supérieur de rechute thymique chez les patients obèses comparativement aux patients de poids normal (20,65), et que le diabète est associé à une plus grande fréquence des cycles rapides, des durées d'hospitalisation plus longues et une rémission inter-critique de moins bonne qualité (2).

#### **1.4. Facteurs de résistance dans la prise en charge du trouble bipolaire**

##### *1.4.1. Définition de la résistance*

Avant de parler de trouble bipolaire résistant, il est bien sûr indispensable de s'assurer de l'absence d'erreur de diagnostic, ainsi que d'éliminer une cause sous-jacente.

La notion de résistance a principalement été définie dans le cadre de la dépression, et plusieurs subtilités de définition co-existent. On parle notamment de « dépression résistante au traitement » (TRD) qui est généralement définie par l'absence de réponse satisfaisante à deux lignes de traitement bien conduites (deux antidépresseurs à posologie maximale pendant au moins 4 à 6 semaines). Ce terme présente des limites, comme le rappelle le collège australien et néo-zélandais de psychiatrie dans ses recommandations de prise en charge du trouble bipolaire de 2020 : en effet, il est associé à une focalisation sur la non-réponse pharmacologique,

et laisse sous-entendre que la TRD est un sous-type de dépression qui résiste aux traitements actuellement disponibles. Le terme de « dépression difficile à traiter » (DTD) a été proposé pour palier à ces limites : ce second terme laisse entendre que la prise en charge est difficile mais possible, qu'elle implique un ensemble beaucoup plus large de thérapeutiques n'incluant pas uniquement le traitement médicamenteux, et inclue des paramètres propres au patient tels que l'intolérance ou les contre-indications aux médicaments, le manque d'acceptation du diagnostic, la mauvaise observance du traitement (8).

Il n'existe pas de consensus sur la définition de la résistance dans le trouble bipolaire. Cela est évoqué en cas de cycles rapides, de trouble bipolaire difficile à traiter, ou de dépression bipolaire pharmaco-résistante. Une définition, proposée par Hidalgo-Mazzei et al. est : l'absence de rémission durable des symptômes pendant au moins 8 semaines consécutives, ou l'intolérance à deux lignes de traitement bien conduites pendant 8 semaines à doses thérapeutiques (soit deux monothérapies, soit une monothérapie et une association). Le but de leur définition est de cibler le moment de la prise en charge où il est pertinent de se tourner vers des traitements « non standards » (des traitements plus récents avec moins de preuves et non encore inclus dans les recommandations) (66).

Dans le cadre du TB, la résistance au traitement peut donc englober une phase thymique difficile à traiter ou une stabilité thymique difficile à maintenir avec des épisodes aigus rapprochés voire des cycles rapides. La notion de TB difficile à traiter inclue également les tableaux complexes difficiles à prendre en charge du fait des caractéristiques propres au patient, notamment les comorbidités associées. Dans ce travail de thèse nous nous intéresserons plus globalement aux facteurs pouvant participer à la résistance au traitement ou rendre la prise en charge complexe.

#### 1.4.2. Facteurs de résistance

Les caractéristiques considérées comme de potentiels facteurs de résistance dans le TB et étudiées dans cette thèse ont été divisées en quatre catégories : les comorbidités psychiatriques, les comorbidités non psychiatriques, l'adversité dans l'enfance, et les variations dans le métabolisme des médicaments.

L'importance de prendre en compte les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques a été exposée précédemment : d'une part, les comorbidités psychiatriques complexifient le diagnostic des TB, or il est essentiel de bien définir les frontières entre TB, comorbidités et diagnostics différentiels afin de poser le bon diagnostic et ainsi d'éviter une situation de non-réponse à un traitement qui ne serait pas adapté. D'autre part, les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques complexifient le tableau global, impactent négativement l'évolution du TB, l'observance et la réponse aux traitements.

L'adversité dans l'enfance correspond à des événements stressants ou traumatisants vécus avant 18 ans, incluant les violences physiques, sexuelles, émotionnelles, les négligences physiques et émotionnelles, et les dysfonctionnements au sein du foyer tels que l'exposition à la violence domestique ou la séparation des parents (67,68). L'exposition à des éléments d'adversité dans l'enfance de manière prolongée, répétée ou sans accompagnement suffisant d'un adulte ressource, expose à l'hyper-activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi qu'à des modifications épigénétiques, avec des conséquences à long terme sur le fonctionnement neurologique, endocrinien et immunitaire. Au niveau neurologique, on

retrouve des effets neurotoxiques dans les régions de l'hippocampe, du cortex préfrontal et de l'amygdale, pouvant mener à des difficultés comportementales, des troubles de la concentration, de la mémoire, des apprentissages, et des fonctions exécutives (69).

Les individus ayant vécu des éléments d'adversité dans l'enfance ont un risque augmenté de développer des maladies chroniques dont les troubles psychiatriques (69), et les patients avec un TB présentent une fréquence élevée d'antécédent d'adversité dans l'enfance, avec près de 50 % de patients ayant subi une forme quelconque de violence (20,70). Il existe une association entre les événements traumatisants survenus dans l'enfance et des caractéristiques cliniques plus sévères dans le trouble bipolaire. Une étude retrouve une association entre l'exposition à au moins un type d'adversité dans l'enfance parmi les violences émotionnelles, sexuelles et la négligence émotionnelle, et un âge de début plus jeune du TB, davantage d'épisodes dépressifs, de formes à cycles rapides et de tentatives de suicide (71).

Des études suggèrent que certaines des conséquences néfastes de l'exposition à l'adversité dans l'enfance pourraient être atténuées en favorisant le développement de la résilience chez les individus. Cela passerait par un bon soutien social (toute forme de soutien externe), et la pratique de la pleine conscience par l'enfant et ses parents (69). De plus, l'exposition à l'adversité dans l'enfance fait le lit de biais cognitifs accessibles en psychothérapie : par exemple les enfants exposés à des violences émotionnelles seraient plus susceptibles d'avoir une faible estime d'eux même, un faible sentiment d'auto-efficacité, une instabilité émotionnelle et une vision du monde négative (72).

Un autre facteur de résistance potentiel étudié dans ce travail de thèse, est la variation d'activité des CYP450, enzymes hépatiques impliquées dans le métabolisme de nombreux xénobiotiques, dont les traitements psychotropes. En effet, chaque individu peut présenter des variations de séquence des gènes codant pour les différents sous-types de cytochromes. Ces variants peuvent être à l'origine d'une activité enzymatique augmentée ou diminuée par rapport à la moyenne de la population générale.

Dans le cas où l'activité du cytochrome est diminuée, le métabolisme des médicaments empruntant cette voie enzymatique est ralenti, pour une même posologie les concentrations plasmatiques sont donc augmentées, ainsi que le risque de sur-exposition. Le patient est alors susceptible de présenter des effets secondaires voire une toxicité pour des posologies moindres, ce qui peut entraver l'observance, et aller jusqu'à contre-indiquer des traitements.

A contrario, dans le cas où l'activité du cytochrome est augmentée, le métabolisme des molécules concernées est accéléré, pour une même posologie les concentrations plasmatiques sont diminuées, et le risque est la sous-exposition à cette molécule avec une diminution des effets thérapeutiques : il s'agit donc d'un facteur de résistance direct au traitement médicamenteux. A noter que cela ne sera pas forcément vrai pour les médicaments métabolisés en un métabolite actif : dans ce cas le patient peut être bien exposé au traitement à condition que la demi-vie du métabolite ne soit pas particulièrement courte.

L'analyse pharmacogénétique est un outil de biologie moléculaire qui consiste à étudier les séquences ADN des gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments, et permet d'identifier les variants des gènes codant pour ces enzymes. Ce faisant, selon les variants et les éventuelles mutations retrouvés il est possible de

prédire une activité pour l'enzyme concernée, et donc d'orienter les choix thérapeutiques. Il est important de souligner que l'on parle d'activité « prédite » d'une protéine, à partir de l'analyse de la séquence ADN codante. En effet, de nombreux facteurs peuvent interférer depuis la transcription du génome et jusqu'à l'activité enzymatique effective et l'exposition réelle au traitement, comme par exemple la présence d'une insuffisance hépatique ou rénale, ou d'interactions médicamenteuses (présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques dans les co-traitements).

Les sous-types de CYP450 analysés au CHU de Lille sont : le CYP 2D6, le CYP 2C19, le CYP 3A4, le CYP 3A5, le CYP 1A2, le CYP 2C9 et le CYP 2B6. Les variations les plus impactantes dans la prise en charge du TB sont détaillées ci-dessous.

Le CYP 2D6 métabolise près de 75 % des médicaments psychotropes. Certains individus présentent une répétition du gène du CYP 2D6 qui est à l'origine d'une augmentation de la quantité d'enzyme produite, et donc d'un risque de sous-exposition aux médicaments empruntant cette voie métabolique. A l'inverse, d'autres patients peuvent être porteurs de variants délétères, prédisant une activité diminuée du CYP 2D6.

Concernant le CYP 2C19, un variant intéressant à rechercher est une mutation dans le promoteur du gène, qui est à l'origine d'une stimulation de la synthèse protéique 2C19, et donc d'une augmentation du métabolisme. Les individus présentant cette mutation dans un allèle ont une activité du CYP 2C19 augmentée, et ceux ayant cette mutation dans les deux allèles du gène sont qualifiés d' « ultra-métaboliseurs » et ont un risque de sous-exposition au médicament d'autant plus important.

Les CYP 3A4 et 3A5 constituent une voie métabolique prenant en charge des substrats communs. Cependant, l'activité du CYP 3A5 varie selon les individus. En population caucasienne, 90-95 % des individus ont une activité du CYP 3A5 diminuée,

la norme est donc de présenter un profil « 3A4 efficace - 3A5 déficitaire ». Les 5 à 10 % d'individus avec un CYP 3A5 efficace ont un métabolisme de la voie 3A globalement augmenté, et un risque de sous-exposition aux médicaments pris en charge par cette voie. Dans la population africaine, 50 % des individus ont un CYP 3A5 efficace, ce qui augmente considérablement le risque de sous-exposition aux traitements métabolisés principalement par cette voie dans cette population.

Concernant le CYP 1A2, le variant principal recherché en pharmacogénétique est une mutation qui est présente chez 80 à 90 % de la population, et qui est à l'origine d'une augmentation du métabolisme par le CYP 1A2 uniquement en présence d'un tabagisme actif du patient.

Figure 2 : Principales molécules utilisées dans le TB métabolisées par les CYP450

CYP 450	Molécules métabolisées			
<b>2D6</b>	aripiprazole citalopram clomipramine clozapine	duloxétine fluoxétine* halopéridol lévomépromazine	miansérine mirtazapine olanzapine paroxétine	quétiapine rispéridone* sertraline venlafaxine*
<b>1A2</b>	olanzapine clozapine duloxétine	venlafaxine clomipramine carbamazépine	miansérine mirtazapine	
<b>3A4</b>	quétiapine aripiprazole	clomipramine* clozapine	miansérine mirtazapine	venlafaxine
<b>3A5</b>	carbamazépine* citalopram	fluoxétine halopéridol	rispéridone* sertraline	
<b>2C9</b>	acide valproïque* carbamazépine	clozapine fluoxétine	sertraline	
<b>2C19</b>	citalopram clomipramine	clozapine fluoxétine	sertraline	
<b>2B6</b>	sertraline			

\*molécules avec un métabolite actif

### 1.5. DEMHETER

Le Dispositif d'Évaluation des Maladies de l'Humeur Et de leur Traitement, aussi appelé DEMHETER est un dispositif créé en 2021 par les professeurs Ali AMAD et Mathilde HORN, qui consiste en la mise en place d'un réseau régional dans les Hauts

de France, spécialisé dans l'évaluation et la prise en charge des troubles de l'humeur afin de fluidifier le parcours de soin des patients et de faciliter l'accès à l'électroconvulsivothérapie. Ce réseau, composé de médecins psychiatres, de psychologues et d'un médecin de santé publique, s'appuie sur une organisation en niveaux (figure 3) pour obtenir un maillage territorial (73).

Figure 3 : Niveaux de soin dans DEMHETER (68)

<b>Niveau de proximité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultation directe</li> <li>• Médecins généralistes, psychiatres (libéraux et de secteur)</li> </ul>
<b>Niveau de recours</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sollicitation par le niveau de proximité</li> <li>• Centres spécialisés dans les troubles de l'humeur résistants (avis et évaluations spécialisées)</li> </ul>
<b>Niveau de référence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le CHU de Lille spécialisé dans les troubles de l'humeur résistants et complexes</li> <li>• Missions de recours et de coordination, centre de ressources, formation et recherche, approches multidisciplinaires</li> </ul>

Ce dispositif permet donc l'évaluation spécialisée et l'amélioration de la prise en charge de patients présentant des troubles de l'humeur résistants et complexes, d'une part par un soutien au psychiatre référent ou au médecin généraliste en demande d'un avis diagnostique ou thérapeutique, d'autre part en améliorant l'accès à l'ECT, mais également en proposant à ces patients l'accès à certains pans de la prise en charge (éducation thérapeutique et psychothérapie par exemple). Des supports sont également accessibles en ligne pour les soignants et les patients.

Par ailleurs, ce dispositif propose des temps de formation et des réunions de concertation pluridisciplinaires au personnel travaillant en santé mentale (médecin, infirmiers, IPA, psychologue).

L'objectif est une amélioration de l'accessibilité et de la qualité des soins pour ces patients, ce qui devrait permettre de diminuer le nombre d'hospitalisations, la morbi-mortalité évitable (suicide, complications telles que la déshydratation et la dénutrition) et la chronicisation des symptômes résiduels.

Concernant l'évaluation des patients adressés à DEMHETER pour un trouble bipolaire, ceux-ci sont reçus en consultation (ou en hospitalisation si nécessaire) par un psychiatre qui répertorie les caractéristiques du patient et du trouble bipolaire, recherche des potentiels facteurs de résistance, retrace l'historique des traitements.

Un bilan sanguin standardisé (figure 4) est réalisé.

*Figure 4 : Bilan standardisé pour les troubles de l'humeur résistants*

Bilan sanguin		
Sodium	Vitamine B12	Basophiles
Potassium	Folates	Eosinophiles
Chlore	Cortisol matinal	Lymphocytes
Bicarbonates	Phosphatases alcalines	Monocytes
Protidémie (protéines totales)	ASAT / TGO	VGM
Albumine	ALAT / TGP	TCMH
Urée	Bilirubine totale	CCMH
Acide urique	GammaGT	Plaquettes
Créatinine	TSH ultrasensible	Anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte sur HEP2
Clairance de la Créatinine	T3 libre	βHCG
Phosphore	T4 libre	Si le patient est traité par antipsychotique : taux de prolactine
Fer	Leucocytes	
Calcémie	Hématies	
CRP	Hémoglobine	
Glycémie à jeun	Hématocrite	
Vitamine D	Neutrophiles	
Bilan urinaire		
Cannabis urinaire		
Benzodiazépines urinaires		
Psychostimulants urinaires		
Opiacés urinaires		
Dosage de médicaments psychotropes		

Selon le tableau clinique, le patient peut bénéficier d'explorations cérébrales à la recherche d'un diagnostic différentiel : d'une imagerie par résonance magnétique

(IRM) à la recherche de lésions macroscopiques pouvant expliquer le tableau clinique ; d'une scintigraphie (TEP-TDM) à la recherche d'arguments pour une pathologie neurodégénérative devant des troubles cognitifs invalidants ; d'une scintigraphie avec injection de ioflupane marqué à l'iode 123 (DaTSCAN) à la recherche d'une dénervation dopaminergique cérébrale caractéristique d'une maladie de Parkinson devant un syndrome pyramidal à l'examen clinique ou pour éliminer une maladie à corps de Lewy ; d'un électro-encéphalogramme (EEG) à la recherche d'un foyer épileptogène.

Devant une résistance à de nombreuses molécules, ou la présence d'effets secondaires anormalement nombreux ou sévères à des posologies habituelles, une analyse pharmacogénétique peut être demandée pour explorer l'activité des cytochromes P450.

Le psychiatre peut alors formuler des recommandations d'adaptations thérapeutiques, et adresser le patient vers d'autres professionnels pour optimiser la prise en charge. Ainsi, il est actuellement possible via DEMHETER d'être adressé vers un psychologue pour une TCC, un groupe d'éducation thérapeutique (ETP), un groupe de relaxation, un autre médecin spécialiste pour un avis ou pour la prise en charge d'une comorbidité, une prise en charge en luminothérapie, etc.

## **1.6. Objectif de la thèse**

L'objectif de cette thèse est de décrire les facteurs pouvant expliquer une résistance médicamenteuse chez les patients adressés pour un trouble bipolaire pharmaco-résistant ou complexe sur le dispositif DEMHETER entre janvier 2022 et mars 2024, ainsi que la prise en charge qui leur est proposée.

## 2. Méthode

### 2.1. Description de la méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive de patients pris en charge pour un trouble bipolaire dans le dispositif DEMHETER au CHU de Lille, sur la période de janvier 2022 à mars 2024. Dans ce travail, le TB était défini selon le DSM-5. Le patient étant adressé pour un TB, le diagnostic avait déjà été posé par un psychiatre en amont. Celui-ci était réévalué par l'équipe DEMHETER, et les facteurs de résistance étaient alors recherchés.

Les critères d'inclusion étaient d'être adressé à DEMHETER pour un trouble bipolaire, et d'avoir été évalué soit en consultation soit en hospitalisation soit les deux au CHU de Lille sur la période de janvier 2022 à mars 2024.

Les critères d'exclusion étaient une infirmation ou l'absence du diagnostic du trouble bipolaire, l'absence d'informations suffisantes retrouvées dans le dossier du patient, et le refus par le patient d'utilisation de ses données pour un travail de recherche.

Le recueil des données a été fait par consultation des comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation intégrés au dossier patient informatisé dans le logiciel SILLAGE utilisé au CHU de Lille.

## 2.2. Données d'intérêt

Les données recueillies étaient divisées en quatre catégories : les caractéristiques générales, les caractéristiques du trouble bipolaire, les comorbidités considérées comme de potentiels facteurs de résistance, et l'évaluation et la prise en charge réalisées dans cadre de DEMHETER. Ces quatre catégories sont détaillées dans la figure 5.

*Figure 5 : Liste des données d'intérêt recueillies dans les dossiers patient*

<b>Caractéristiques générales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age à l'inclusion</li> <li>- Sexe</li> <li>- Professionnel à l'origine de l'adressage</li> <li>- Motif d'adressage / épisode aigu en cours</li> </ul>
<b>Caractéristiques du trouble bipolaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age au début du trouble</li> <li>- Polarité dominante vie entière</li> </ul>
<b>Comorbidités</b>	<p><u>1. Comorbidités psychiatriques et addictologiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble de stress post-traumatique actif</li> <li>- Trouble anxieux généralisé</li> <li>- Trouble panique</li> <li>- Phobie spécifique</li> <li>- Trouble obsessionnel compulsif</li> <li>- Trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité</li> <li>- Trouble de personnalité</li> <li>- Trouble de l'usage de substance</li> </ul> <p><u>2. Adversité / trauma dans l'enfance</u></p> <p><u>3. Comorbidités non psychiatriques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble neurodégénératif diagnostiqué</li> <li>- Troubles cognitifs non étiquetés (MOCA &lt; 22)</li> <li>- Pathologie neurologique (sauf trouble neurodégénératif et troubles cognitifs non étiquetés)</li> <li>- Pathologie cardiovasculaire</li> <li>- Pathologie auto-immune</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathologie respiratoire</li> <li>- Pathologie métabolique ou endocrinienne</li> <li>- Pathologie néoplasique</li> <li>- Pathologie inflammatoire chronique</li> <li>- Pathologie douloureuse chronique</li> <li>- Pathologie de la sphère néphro-uro-génitale</li> <li>- Pathologie des organes sensoriels</li> </ul>
<p><b>Evaluation et prise en charge par DEMHETER</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modalité d'évaluation (consultation ou hospitalisation)</li> <li>- Anomalie au bilan sanguin standardisé « trouble de l'humeur résistant »</li> <li>- Type(s) d'imagerie(s) cérébrale(s) réalisée(s)</li> <li>- Anomalie à l'imagerie cérébrale</li> <li>- Analyse pharmacogénétique</li> <li>- Anomalie à l'analyse pharmacogénétique</li> <li>- Modification de traitement réalisée</li> <li>- Prise en charge non médicamenteuse faite ou proposée</li> <li>- Adressage à une autre spécialité</li> </ul>

*MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil*

### 2.3. Population de l'étude

La population source était constituée de 78 patients adressés à DEMHETER pour évaluation, avis diagnostique ou thérapeutique dans le cadre d'un trouble bipolaire. Trois patients ayant refusés l'évaluation et un patient pour lequel un avis a été donné uniquement par mail n'ont pas été inclus ; puis trois patients ont été exclus car le diagnostic de trouble bipolaire a été réfuté lors de l'évaluation, et un patient a également été exclu en raison de l'absence de données cliniques retrouvées dans le dossier informatique. Finalement, 70 patients ont donc été inclus.

Figure 6 : Diagramme de flux

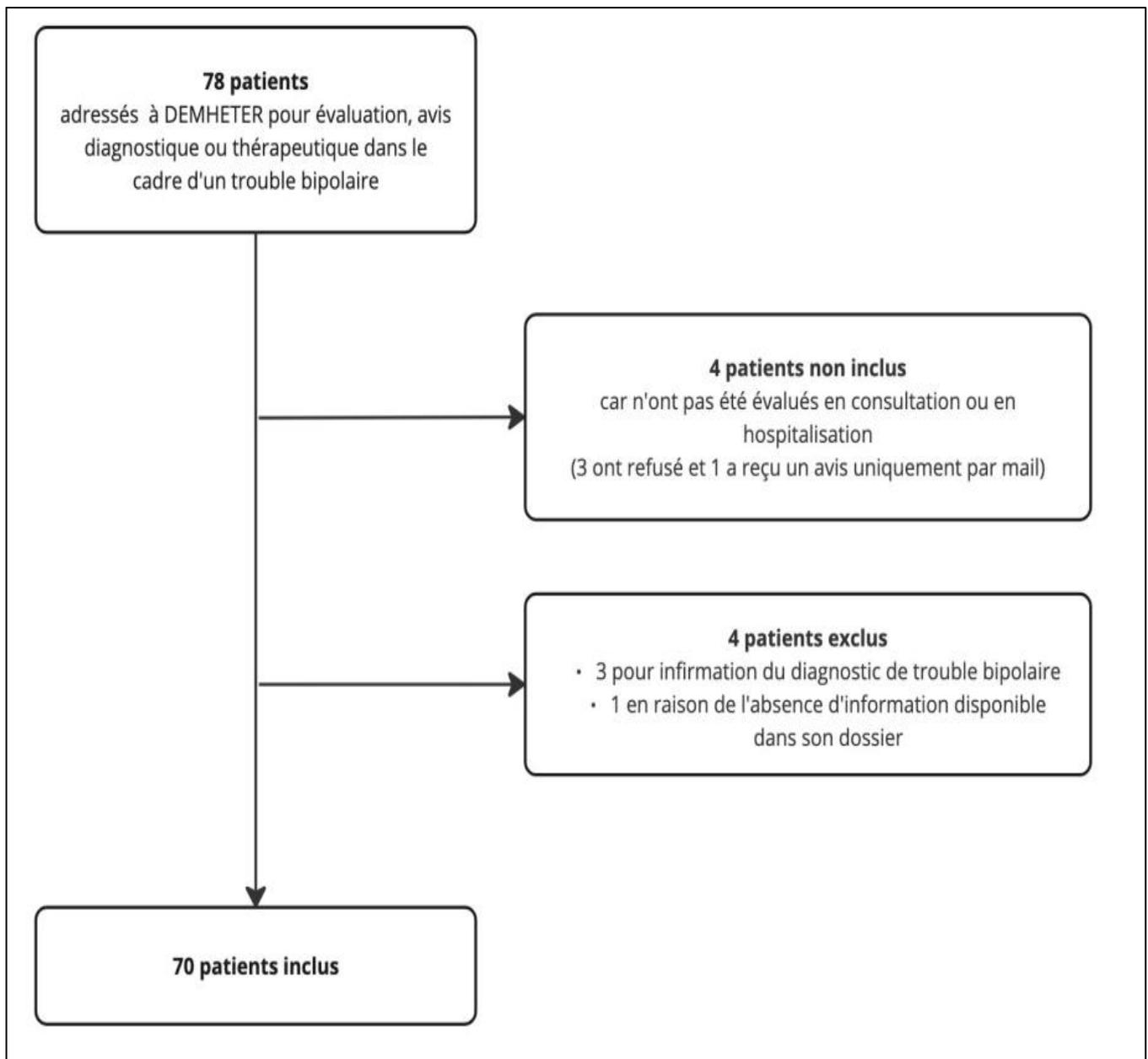


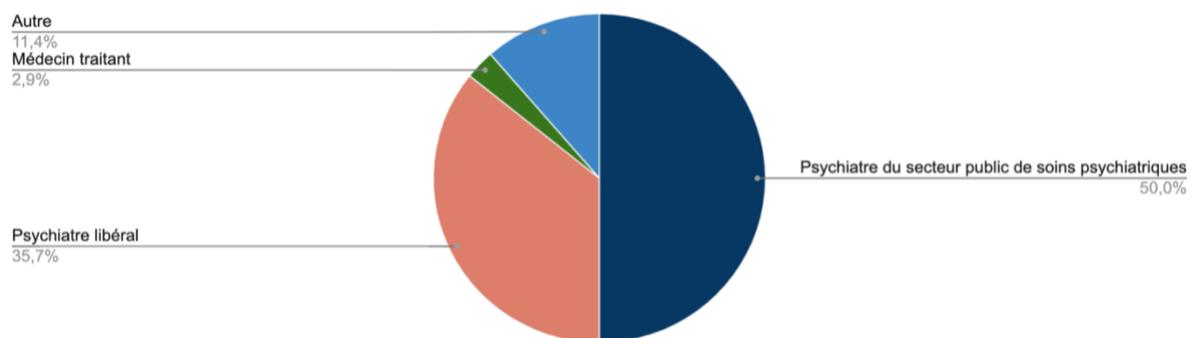
Figure 7 : Caractéristiques de la population

Âge à l'inclusion en années	24 – 72 (moyenne : 51,9)
Sexe	
hommes (%)	24 (34,3)
femmes (%)	46 (65,7)
Adressé par	
psychiatre du secteur (%)	35 (50)
psychiatre libéral (%)	25 (35,7)
médecin traitant (%)	2 (2,9)
autre (%)	8 (11,4)
Motif d'adressage	
dépression bipolaire (%)	52 (74,3)
manie (%)	4 (5,7)
cyclothymie (%)	2 (2,9)
épisode mixte (%)	4 (5,7)
autre (%)	8 (11,4)
Âge moyen de début des troubles en années	31,07
Âge médian de début des troubles en années	26,5
Polarité vie entière	
dépression (%)	57 (81,4)
manie (%)	13 (18,6)
Modalité d'évaluation par DEMHETER	
consultation (%)	30 (42,9)
hospitalisation (%)	10 (14,3)
consultation et hospitalisation (%)	30 (42,9)

La population de l'étude est constituée de 34,3 % d'hommes et 46 % de femmes. L'étendue de l'âge des patients lors de l'inclusion est de 48 ans, le plus jeune ayant 24 ans et le plus âgé 72 ans. L'âge moyen à l'inclusion est de 51,9 ans. L'âge de début des troubles est de 31,07 ans en moyenne, et 26,5 ans pour la médiane.

La moitié (50 %) des patients a été adressée à DEMHETER par un psychiatre de leur secteur de soins psychiatrique. 35,7 % ont été adressés par un psychiatre exerçant en libéral, 2,9 % par le médecin généraliste traitant, et 11,4 % ont été adressés par un autre professionnel (neurologue, médecin interniste, addictologue) ou ont été recrutés par le biais d'une hospitalisation en psychiatrie au CHU de Lille (centre d'accueil et de crise, ou service de psychiatrie périnatale).

Figure 8 : Répartition des patients selon le professionnel à l'origine de l'adressage à DEMHETER



Pour 81,4 % des patients, la polarité dominante de la maladie est la dépression, et pour 18,6 % d'entre eux la manie. L'épisode dépressif est également le principal motif d'adressage à DEMHETER, puisque c'est le cas pour 74,3 % des patients de l'étude. Les autres patients ont été adressés pour 5,7 % pour un épisode maniaque, 2,9 % pour une cyclothymie, 5,7 % pour un épisode mixte, et 11,4 % pour un autre motif (notamment une demande d'avis diagnostique ou thérapeutique dans des contextes particuliers de comorbidités psychiatriques ou de grossesse, ou la présence d'hallucinations résistantes au traitement).

42,9 % des patients ont été évalués en consultation, 14,3 % en hospitalisation, et 42,9 % en consultation et en hospitalisation.

### 3. Résultats

Figure 9 : Facteurs de résistance présentés par les patients de la cohorte

Cohorte entière (n=70) Valeur numérique (%)		
<b><u>Comorbidités psychiatriques et addictologiques</u></b>		Proportion en % parmi la catégorie (n=42)
Troubles de personnalité	24 (34,2)	57,1
Troubles anxieux	19 (27,1)	45,2
Troubles de l'usage de substance	18 (25,7)	42,9
TOC	7 (10)	16,7
TDAH	5 (7,1)	11,9
<b><u>Adversité dans l'enfance</u></b>		14 (20)
<b><u>Comorbidités non psychiatriques</u></b>		Proportion en % parmi la catégorie (n=53)
Pathologie métabolique ou endocrinienne	24 (34,2)	45,3
Pathologie cardiovasculaire	20 (28,6)	37,7
Pathologie respiratoire	20 (28,6)	37,7
Pathologie neurologique (en dehors des troubles neurodégénératifs)	17 (24,3)	32,1
Pathologie douloureuse chronique	15 (21,4)	28,3
Pathologie inflammatoire chronique	9 (12,9)	17,0
Pathologie de la sphère néphro-uro-génitale	6 (8,6)	11,3
Pathologie des organes sensoriels	6 (8,6)	11,3
Troubles coanitifs non étiquetés (MOCA<22)	4 (5,7)	7,5
Pathologie néoplasique	3 (4,3)	5,7
Pathologie auto-immune	3 (4,3)	5,7
Trouble neurodégénératif diagnostiqué	1 (1,4)	1,9
<b><u>Variation dans le métabolisme des médicaments</u></b>		Proportion en % parmi la catégorie (n=19)
Analyse pharmacologique réalisée	19 (27,1)	
Anomalie à l'analyse pharmacogénétique, à l'origine d'une variation dans le métabolisme des thérapeutiques du trouble bipolaire	19 (27,1)	100

TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TDAH : trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TSPT : trouble de stress post-traumatique ; SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; MOCA : Montreal cognitive assessment

### 3.1. Comorbidités psychiatriques et addictologiques

Parmi les patients de la cohorte, 42 (60 %) présentent un ou plusieurs facteurs de résistance psychiatriques. 24 (34,2 %) présentent un trouble de la personnalité, 19 (27,1 %) un ou plusieurs troubles anxieux, 18 (25,7 %) un ou plusieurs troubles de l'usage de substance, 7 (10 %) un TOC, et 5 (7,1 %) un TDAH.

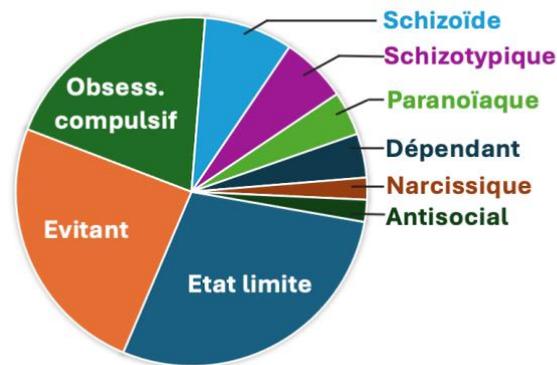
Figure 10 : Comorbidités psychiatriques et addictologiques présentées par les patients de la cohorte

		patients avec une comorbidité psychiatrique (n=42)	cohorte entière (n=70)
<b>Traits de personnalité</b>	<b>n=24</b>	57,1 %	34,3 %
état-limite	14	33,3 %	20,0 %
évitant	12	28,6 %	17,1 %
obsessionnel-compulsif	10	23,8 %	14,3 %
schizoïde	4	9,5 %	5,7 %
schizotypique	3	7,1 %	4,3 %
paranoïaque	2	4,8 %	2,9 %
dépendant	2	4,8 %	2,9 %
narcissique	1	2,4 %	1,4 %
antisocial	1	2,4 %	1,4 %
<b>Troubles anxieux</b>	<b>n=19</b>	45,2 %	27,1 %
TAG	14	33,3 %	20,0 %
phobie spécifique	7	16,7 %	10,0 %
trouble panique	4	9,6 %	5,7 %
TSPT actif	3	7,1 %	4,3 %
<b>Troubles de l'usage de substance</b>	<b>n=18</b>	42,9 %	25,8 %
alcool	9	21,4 %	12,9 %
anxiolytiques	5	11,9 %	7,1 %
cannabis	4	9,6 %	5,7 %
tabac	3	7,1 %	4,3 %
cocaïne	2	4,8 %	2,9 %
ecstasy	1	2,4 %	1,4 %
héroïne	1	2,4 %	1,4 %
antalgiques	1	2,4 %	1,4 %
<b>TOC</b>	<b>n=7</b>	16,7 %	10,0 %
<b>TDAH</b>	<b>n=5</b>	11,9 %	7,1 %

TAG : Trouble d'anxiété généralisée ; TSPT : trouble de stress post-traumatique ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TDAH : trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité.

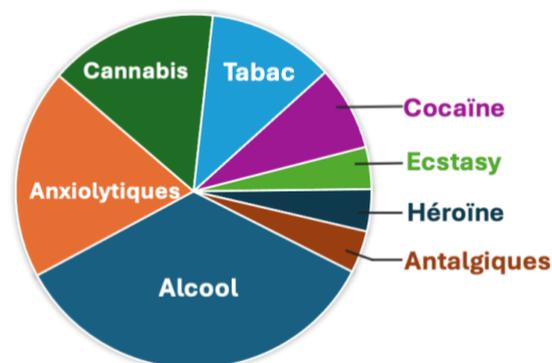
Parmi les 24 patients présentant un trouble de la personnalité, les traits de personnalité les plus fréquents sont la personnalité état-limite (58,3 % des 24 patients), évitante (50 % des 24 patients) et obsessionnelle-compulsive (41,7 % des 24 patients).

Figure 11 : Répartition des traits de personnalité parmi les 24 patients présentant un trouble de la personnalité



Concernant les 18 patients avec un trouble de l'usage d'une ou de plusieurs substances, les substances en cause sont : l'alcool pour 50 %, les anxiolytiques pour 27,8 %, le cannabis pour 22,2 %, le tabac pour 16,7 %, la cocaïne pour 11,1 %, les antalgiques, l'héroïne et l'ecstasy chacun pour 5,6 %.

Figure 12 : Répartition des substances mésusées parmi les 18 patients présentant un trouble de l'usage de substance



Par ailleurs, 14 patients (20 %) rapportent des éléments d'adversité dans l'enfance.

### 3.2. Comorbidités non psychiatriques

Figure 13 : Comorbidités non psychiatriques présentées par les patients de la cohorte

	valeur numérique	cohorte entière (n=70)
Pathologie métabolique ou endocrinienne	24	34,3 %
Pathologie cardiovasculaire	20	28,6 %
Pathologie respiratoire	20	28,6 %
Pathologie neurologique*	17	24,3 %
Pathologie douloureuse chronique	15	21,4 %
Pathologie inflammatoire chronique	9	12,9 %
Pathologie de la sphère néphro-uro-génitale	6	8,6 %
Pathologie des organes sensoriels	6	8,6 %
Troubles cognitifs non étiquetés (MOCA < 22)	4	5,7 %
Pathologie néoplasique	3	4,3 %
Pathologie auto-immune	3	4,3 %
Trouble neuro-dégénératif diagnostiqué	1	1,4 %

\* hors trouble neurodégénératif diagnostiqué et troubles cognitifs non étiquetés

53 des 70 patients, soit 75,7 %, présentent un ou plusieurs antécédents passés ou actuels de comorbidités non psychiatriques parmi celles qui étaient recherchées, et qui sont réparties comme suit :

- 24 patients, soit 34,3 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie métabolique ou endocrinienne**, les plus fréquentes étant l'hypothyroïdie pour 7 patients, le diabète pour 7 patients, les dyslipidémies pour 4 patients, la stéatose hépatique pour 3 patients, et l'obésité pour 3 patients ;

- 20 patients, soit 28,6 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie cardiovasculaire**, cette catégorie est dominée par l'hypertension artérielle qui est présentée par 14 patients (20 % de la cohorte) ;
- 20 patients, soit 28,6 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie respiratoire**, la plus fréquente étant le syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAOS) qui concerne 16 patients (22,9 % de la cohorte), suivi de l'asthme pour 3 patients ;
- 17 patients, soit 24,3 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie neurologique** (en dehors des troubles neurodégénératifs et des troubles cognitifs non étiquetés), les plus fréquentes étant le tremblement essentiel pour 3 patients, le traumatisme crânien pour 3 patients, et les migraines pour 3 patients ;
- 15 patients, soit 21,4 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie douloureuse chronique**, les plus fréquentes étant l'arthrose pour 3 patients, les migraines pour 3 patients, et les lombo-sciatalgies pour 3 patients ;
- 9 patients, soit 12,9 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie inflammatoire chronique**, les plus fréquentes étant le psoriasis pour 3 patients, et l'arthrose pour 3 patients ;
- 6 patients, soit 8,6 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie de la sphère néphro-uro-génitale**, la plus fréquente étant l'hypertrophie bénigne de prostate pour 3 patients ;
- 6 patients, soit 8,6 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie des organes sensoriels** (hypoacousie, otospongiose, acouphènes, glaucome, cataracte, rétinopathie diabétique) ;
- 4 patients, soit 5,7 % de la cohorte, ont un antécédent de **troubles cognitifs non étiquetés** avec un MOCA inférieur à 22 ;

- 3 patients, soit 4,3 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie néoplasique** (tératome ovarien, néoplasie mammaire, cancer du col de l'utérus) ;
- 3 patients, soit 4,3 % de la cohorte, ont un antécédent de **pathologie auto-immune** (lupus avec syndrome de Gougerot, maladie de Basedow) ;
- Un patient, soit 1,4 % de la cohorte, a un antécédent de **trouble neurodégénératif diagnostiqué** (maladie de Parkinson).

### 3.3. Analyse pharmacogénétique

Une analyse pharmacogénétique a été réalisée pour 19 patients (27,1 %), explorant les séquences génomiques codant pour 7 cytochromes P450 : le CYP 2D6, le CYP 2C19, le CYP 3A4, le CYP 3A5, le CYP 1A2, le CYP 2C9 et le CYP 2B6. Chez ces 19 patients, tous présentent un variant susceptible de modifier l'activité enzymatique pour au moins un des cytochromes étudiés ; 3 d'entre eux ont une variation pour 5 des cytochromes étudiés. Les résultats sont exposés dans la figure 14.

**Concernant le CYP 2D6**, 9 patients présentent une mutation du gène. L'activité prédite du CYP 2D6 est diminuée pour 7 patients, et augmentée pour 2 patients.

**Concernant le CYP 2C19**, 8 patients présentent une mutation du gène. L'activité prédite du CYP 2C19 est diminuée pour 1 patient, partiellement augmentée pour 6 patients, et 1 patient présente un génotype d'ultra-métaboliseur.

**Concernant le CYP 3A4**, 1 patient présente une mutation du gène à l'origine d'une diminution de l'activité prédite du cytochrome.

Figure 14 : Variants génomiques des CYP450 présentés par les patients de la cohorte ayant bénéficié d'une analyse pharmacogénétique

CYP 450	Variant présenté	Nombre de patients	% des APG* réalisées (n=19)	% de la cohorte (n=70)
<b>2D6</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>9</b>	47,4	12,9
	déficit complet d'activité	2	10,5	2,9
	déficit partiel d'activité	5	26,3	7,1
	activité partiellement augmentée	2	10,5	2,9
<b>1A2</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>16</b>	78,9	21,4
	activité partiellement augmentée si tabac	14	73,7	20,0
	ultra-métabolisme si tabac	1	5,3	1,4
	variant de signification indéterminée	1	5,3	1,4
<b>3A4</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>1</b>	5,3	1,4
	déficit partiel d'activité	1	5,3	1,4
<b>3A5</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>19</b>	100,0	27,1
	déficit complet d'activité	17	89,5	24,3
	profil 3A5 efficace	2	10,5	2,9
<b>2C9</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>4</b>	21,1	5,7
	déficit partiel d'activité	3	15,8	4,3
	variant de signification indéterminée	1	5,3	1,4
<b>2C19</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>8</b>	42,1	11,4
	déficit partiel d'activité	1	5,3	1,4
	activité augmentée	6	31,5	8,6
	ultra-métabolisme	1	5,3	1,4
<b>2B6</b>	<b>Tous variants confondus</b>	<b>8</b>	36,8	10,1
	déficit partiel d'activité	7	36,8	10,1
	variant de signification indéterminée	1	5,3	1,4

\*APG : analyses pharmacogénétiques

**Concernant le CYP 3A5**, 17 patients présentent la mutation du gène à l'origine du profil « 3A5 déficitaire », qui est le profil classiquement retrouvé en population générale caucasienne. 2 patients présentent le profil génotypique « 3A5 efficace » à risque de sous-exposition aux traitements métabolisés par cette voie.

**Concernant le CYP 1A2**, 15 patients présentent le variant du gène susceptible de d'augmenter l'activité enzymatique (activité partiellement augmentée pour 14 patients, et ultra-métabolisme pour 1 patient) à condition que le patient soit consommateur actif de tabac.

**Concernant le CYP 2B6**, 7 patients présentent un variant du gène susceptible de diminuer l'activité enzymatique du cytochrome.

### 3.4. Bilan biologique

Pour 37 patients (52,9 %), le bilan biologique retrouvait une anomalie. Pour les 33 autres patients (47,1 %), le bilan biologique était soit normal, soit non réalisé, soit non consigné dans le dossier. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont l'**hypovitaminose D** inférieure à 30 ng/mL pour 28 patients ; l'**hypovitaminose B12** inférieure à 200 pg/mL pour 10 patients ; une **diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)** entre 60 et 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour 2 patients et entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour 6 patients ; un **sous-dosage médicamenteux** pour 6 patients (les médicaments concernés sont pour 3 d'entre eux le lithium, 1 la quétiapine, 1 le dépanolone, 1 la duloxétine). Parmi les anomalies moins fréquemment retrouvées, 4 patients présentent une perturbation du bilan hépatique, 4 patients ont une TSH augmentée (supérieure à 3,6 mU/L), 3 patients ont une CRP légèrement augmentée (mais qui reste < 10 mg/L), 2 patients présentent un surdosage médicamenteux (1 avec de la fluoxétine et 1 avec de la sertraline).

### 3.5. Explorations cérébrales

43 patients (61,4 %) ont bénéficié d'une ou plusieurs explorations cérébrales parmi les suivantes :

- 41 patients (58,6 %) ont bénéficié d'une IRM cérébrale, dont 9 (22 % des IRM réalisées) ont mis en évidence une anomalie ayant nécessité un avis neurologique ou neuroradiologique ;

- 13 patients (18,6 %) ont bénéficié d'une TEP-TDM dont 2 (15,4 %) présentait une anomalie significative (l'une pouvant évoquer une démence fronto-temporale, l'autre avec des séquelles ischémiques) ;
- 8 patients (11,4 %) ont bénéficié d'un DaTSCAN dont 2 (25,0 %) montraient une déplétion dopaminergique significative ;
- 8 patients (11,4 %) ont bénéficié d'un EEG, dont 1 (12,5 %) montrait un potentiel foyer épileptogène.

*Figure 15 : Explorations cérébrales réalisées*

	Nombre réalisé (% de la cohorte)	Nombre de résultats anormaux (% des explorations réalisées)
IRMc	41 (58,6)	9 (22,0)
TEP-TDM	13 (18,6)	2 (15,4)
DaTSCAN	8 (11,4)	2 (25,0)
EEG	8 (11,4)	1 (12,5)

### **3.6. Prise en charge faite ou proposée par DEMHETER**

Une modification de traitement a été réalisée ou recommandée suite à l'évaluation au sein de DEMHETER pour 60 patients (88,2 %). Une prise en charge autre que la modification du traitement a été proposée pour 55 patients (78,6 %) : une TCC individuelle pour 48 patients (68,6 %) ; la participation à un groupe d'éducation thérapeutique pour 31 patients (44,3 %) ; de l'électroconvulsivothérapie pour 9 patients (12,9 %) ; du conseil d'inspiration dialectique pour 8 patients (11,4 %) ; de la luminothérapie pour 7 patients (10 %). Pour 2 patients de la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) a été proposée, 2 patients ont été orientés vers un psychologue en libéral pour de la thérapie de soutien, 3 patients ont bénéficié de séances de

relaxation, 1 patient a été orienté vers le centre régional du psychotrauma (CRP) pour la prise en charge d'un TSPT, 1 patient a été orienté vers de la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS).

22 patients (32,9 %) ont été adressés vers une autre spécialité dont 13 vers un médecin du sommeil, 4 pour une évaluation cognitive, 3 vers un addictologue, 3 vers les spécialistes concernés devant des incidentalomes à l'imagerie, 2 vers un cardiologue, 1 vers un dermatologue suite à une toxidermie sous lamictal.

*Figure 16 : Prise en charge non médicamenteuse faite ou proposée au sein de DEMHETER*

	valeur numérique (% de la cohorte n=70)
TCC individuelle	48 (68,6)
Groupe d'éducation thérapeutique	31 (44,3)
Electroconvulsivothérapie	9 (12,9)
Conseil dialectique	8 (11,4)
Luminothérapie	7 (10)
Relaxation	3 (4,3)
tDCS	2 (2,9)
Psychologue libéral	2 (2,9)
CRP	1 (1,4)
rTMS	1 (1,4)
Adressage à une autre spécialité médicale	22 (32,9)

## 4. Discussion

### 4.1 Synthèse des résultats et perspectives

#### 4.1.1 Caractéristiques de la population étudiée

La population de la cohorte est composée à 65,7 % de femmes. Le sexe ratio dans la littérature est de 1:1 pour le TB de type I et 2:1 pour le TB de type II. Malheureusement le type de TB était rarement spécifié dans les courriers, il n'a donc pas été pris en compte dans les données de l'étude.

L'adressage vers DEMHETER a été fait par un psychiatre du secteur de psychiatrie dont dépendait le patient dans 50 % des cas et par un psychiatre libéral dans 35,7 % des cas. L'adressage a été fait par le médecin traitant dans 2,9 % des cas : cela est cohérent avec l'organisation en niveaux de soin.

L'âge moyen de début des troubles, qui est influencé par les valeurs extrêmes, est de 31,07 ans, ce qui est étonnant car on aurait pu s'attendre à un âge de début en moyenne plus jeune dans une population de patients avec un TB résistant, l'âge de début jeune étant un facteur de TB plus complexe et résistant. Cela peut s'expliquer en partie par un retard diagnostique, qui lui-même participe à une chronicisation et une complexification du tableau clinique. L'âge médian de début connu des troubles chez les patients de la cohorte va dans ce sens : il est de 26,5 ans, ce qui coïncide avec l'âge habituel de diagnostic, mais également avec le retard diagnostique dans ce trouble (comme expliqué dans la partie 1.1.4. *Épidémiologie* : le début des troubles survient le plus souvent en fin d'adolescence, mais le diagnostic est posé en moyenne à la fin de la vingtaine (16)).

La cyclothymie représente 5,7 % des motifs d'adressage, elle est donc sur-représenté par rapport à la prévalence en population générale où elle est évaluée entre 0,4 et 1 % (2,74). Comme expliqué précédemment, le type de bipolarité n'était que rarement précisé dans les courriers, nous n'avons donc pas répertorié les patients présentant des cycles rapides, ce qui aurait été intéressant puisqu'il s'agit d'une forme généralement plus difficile à traiter de la maladie.

#### *4.1.2 Comorbidités psychiatriques chez les patients de la cohorte*

Les comorbidités psychiatriques les plus représentées dans cette cohorte sont les troubles de la personnalité et les troubles anxieux puisqu'ils concernent respectivement 34,2 % et 27,1 % des 70 patients. Les traits de personnalité les plus représentés dans la cohorte sont d'une part les traits borderline, et d'autre part les traits évitants et obsessionnels-compulsifs qui sont fréquemment présentés par les personnalités anxieuses. Ces trois types de traits de personnalité étaient également les plus représentés dans une méta-analyse qui retrouvait 42 % de troubles de personnalité chez des patients bipolaires (16,48). Quant aux comorbidités anxieuses dans la littérature, elles sont retrouvées chez 24 à 56 % des patients avec un trouble bipolaire (16,51). La prévalence de ces deux troubles dans notre cohorte est légèrement inférieure à celle retrouvée dans la littérature, bien qu'il aurait été attendu qu'ils soient au contraire sur-représentés dans une population de patients avec un TB résistant ou complexe. Là encore, il est difficile de conclure, et le biais d'information dû au caractère rétrospectif de l'étude peut être en cause. Quoiqu'il en soit, cela représente tout de même une proportion importante de notre cohorte.

Il paraît donc intéressant de pouvoir proposer aux patients concernés des outils thérapeutiques visant à limiter le retentissement fonctionnel de la personnalité état-limite, et des troubles et traits de personnalité anxieux.

La CAMNAT a formulé des recommandations pour la prise en charge du trouble de personnalité borderline chez les patients bipolaires : le valproate et la lamotrigine seraient à privilégier dans cette indication, la psychoéducation, la thérapie comportementale dialectique (TCD), et la thérapie fondée sur la résolution de problèmes (STEPPS) auraient montré un effet sur la réduction des symptômes liés au trouble de personnalité (16). De manière générale, les psychothérapies restent le traitement de fond des troubles de la personnalité borderline avec comme objectif de diminuer certains symptômes cibles : la TCD, la thérapie basée sur la mentalisation sur le transfert, sur la résolution de problèmes, la thérapie des schémas (75). Actuellement, les patients de DEMHETER reçoivent des conseils d'inspiration dialectique (lecture du livre « Borderline : Cahier pratique de thérapie à domicile » de Déborah Ducasse et Véronique Brand-Arpon aux éditions Odile Jacob), ainsi que la recommandation de suivre une thérapie spécifique du trouble borderline selon la disponibilité et la préférence du patient. Il serait intéressant de donner aux patients l'accès à des groupes de psychoéducation sur le trouble borderline, ou des séances spécifiques lors des groupes d'ETP.

Concernant les troubles et symptômes anxieux chez les patients bipolaires, les études portant sur l'efficacité et la sécurité des médicaments manquent, ne permettant pas d'obtenir un algorithme clair pour la prise en charge pharmacologique. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), utilisés dans les troubles anxieux, sont à manier avec précaution dans les TB et sous couvert d'une prophylaxie antimaniaque efficace en raison du risque de virage maniaque. Les benzodiazépines

sont efficaces pour soulager les symptômes anxieux et ne provoquent pas d'instabilité de l'humeur, mais le risque est l'accoutumance et la dépendance. La prégabaline est une option mais n'a pas été testée dans un essai clinique dans cette population particulière (16). Des études ont retrouvé un intérêt pour certaines molécules dans le TAG associé au TB : la quétiapine, l'olanzapine, ou une bithérapie olanzapine+fluoxétine dans le TAG associé à la dépression bipolaire (16,76,77) ; l'ajout de lamotrigine ou d'olanzapine chez les patients euthymiques sous lithium (16,78) ; et la gabapentine en traitement adjonctif (16,79,80). Les TCC restent un traitement de première intention de choix pour les troubles anxieux. Sont déjà proposés aux patients de DEMHETER des suivis individuels en TCC et des groupes de relaxation. Il pourrait être envisagé de proposer des groupes de TCC ciblés sur l'anxiété, ainsi que d'autres outils de gestion de l'anxiété comme la sophrologie et la cohérence cardiaque.

#### *4.1.3 Comorbidités addictologiques chez les patients de la cohorte*

Les troubles de l'usage de substance concernent un quart de la cohorte, avec comme premières substances en cause l'alcool (12,9 % de la cohorte) puis les anxiolytiques (7,1 %) et le cannabis (5,7 %). Cette proportion, bien qu'importante, est probablement sous-estimée. Notamment pour la consommation de tabac qui était consignée dans les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation pour seulement 3 patients sur les 70, alors que la prévalence du tabagisme chez les patients bipolaires est estimée entre 30 et 70 % selon les études (81).

Des thérapies groupales basées sur les TCC, ciblant à la fois le TB et l'usage de substance, ont montré une efficacité dans la réduction de l'usage de substances

(82). L'importance de prendre en charge ces deux troubles de façon concomitante et la fréquence des comorbidités addictives dans notre cohorte, soulignent la pertinence d'un partenariat avec le service d'addictologie pour la prise en charge globale de ces patients. C'est d'ailleurs dans cette optique que s'inscrivent les consultations duelles d'addictologie et de psychiatrie déjà en place au CHU de Lille.

#### *4.1.4 Adversité dans l'enfance chez les patients de la cohorte*

L'exposition à des événements d'adversité dans l'enfance concerne 14 patients soit 20 % de la cohorte. Ces chiffres sont inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature : en effet, les études retrouvent une exposition à de l'adversité dans l'enfance chez 50 à 65 % de la population générale (68,69,83), avec des chiffres similaires chez les patients avec un TB (20,70). Mais ces données sont difficilement interprétables puisque cette information ne fait pour le moment pas partie de l'évaluation standardisée des patients dans DEMHETER. Les données présentées dans cette thèse se basent sur les informations retrouvées dans l'histoire de la maladie du patient décrite dans les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation. La prévalence de l'adversité dans l'enfance dans cette cohorte est donc probablement sous-estimée.

Il pourrait être intéressant d'inclure dans l'évaluation standardisée la recherche spécifique de l'adversité dans l'enfance. Cela pourrait permettre d'une part de mieux évaluer le poids de ce paramètre dans l'évolution des troubles bipolaires des patients. D'autre part de disposer d'un levier supplémentaire dans la prise en charge en proposant des outils susceptibles d'améliorer la résilience et le soutien social du patient, dans le but d'influencer positivement l'évolution des troubles, d'autant plus que le patient est jeune.

#### 4.1.5 Analyses pharmacogénétiques réalisées chez les patients de la cohorte

Une analyse pharmacogénétique a été réalisée pour 19 (27,1 %) patients de la cohorte devant un échec de nombreuses lignes de traitement ou des effets indésirables importants à des posologies usuelles. Ces analyses ont effectivement mis en évidence chez ces 19 patients 1 à 5 mutations des séquences codantes des CYP450 ayant un impact sur l'activité prédite de ces cytochromes. Cela a permis dans un second temps d'orienter les choix thérapeutiques. Il pourrait être intéressant de réaliser l'analyse pharmacogénétique plus tôt dans la prise en charge afin d'orienter les choix thérapeutiques en amont. Le bénéfice pour le patient paraît important avec une économie des essais successifs infructueux de molécules, des effets secondaires associés et du temps passé avec des symptômes non soulagés. On peut donc imaginer une amélioration de l'adhésion thérapeutique et de l'observance.

La possibilité d'anticiper la réponse à des traitements pharmacologiques grâce à l'analyse pharmacogénétique reste à nuancer, car comme nous l'avons mentionné précédemment, il s'agit d'une activité prédite et de nombreux facteurs peuvent interférer. Toutefois, si l'analyse pharmacogénétique ne permet pas de prévoir la réponse *in vivo* de manière certaine pour tous les patients, elle permet au minimum de prévoir un monitoring des concentrations plasmatiques pour les patients dont la métabolisation du traitement risque d'être impactée par des mutations dans les gènes des CYP450, afin de s'assurer d'être en zone thérapeutique.

Le poids économique de la généralisation de l'analyse pharmacogénétique serait bien sûr à prendre à compte, celle-ci coûtant actuellement 880€ par analyse et par patient. Mais des économies pourraient être réalisées grâce à un traitement efficace plus rapidement, sur la diminution de la fréquence et de la durée des

hospitalisations ainsi que sur la diminution de la fréquence des effets secondaires des traitements essayés dans l'intervalle et des conséquences de la chronicisation des symptômes.

#### *4.1.6 Comorbidités non psychiatriques chez les patients de la cohorte*

Parmi les comorbidités non psychiatriques les plus représentées dans la cohorte on retrouve les pathologies métaboliques et endocriniennes, particulièrement l'hypothyroïdie, le diabète, les dyslipidémies, la stéatose hépatique et l'obésité, ainsi que les pathologies cardiovasculaires, ce qui rejoint les données de la littérature (16).

Ces résultats soulignent l'importance de la prévention et du dépistage du syndrome métabolique dans cette population, d'expliquer les règles hygiéno-diététiques, de s'assurer que le patient a accès à un suivi régulier par un médecin traitant, et d'assurer un suivi de son IMC, de son périmètre abdominal, de sa tension artérielle et de ses paramètres biologiques après l'instauration d'un traitement pouvant participer au syndrome métabolique. Pour aller dans le sens de la prévention, une séance d'ETP proposée par DEMHETER porte sur l'hygiène alimentaire. La mise en place d'un partenariat avec un diététicien et un professeur d'activité physique adaptée serait utile pour les patients rencontrant des difficultés particulières à ce sujet.

Les pathologies respiratoires concernent également 28,6 % de la cohorte, dominées par le SAOS qui concerne 16 patients, soit 22,9 % de la cohorte. Cette donnée est cohérente avec celles de la littérature puisqu'une méta-analyse de 2016 retrouve une prévalence de 24,5 % de SAOS dans le trouble bipolaire (84). Cela rejoint les données du paragraphe précédent puisque le SAOS est fréquemment associé au syndrome métabolique (85). Le SAOS a un impact négatif sur la qualité de vie, sur les

fonctions cognitives, sur la réponse aux traitements de l'humeur, et peut augmenter les symptômes dépressifs et maniaques (86). Le dépistage du SAOS dans la prise en charge d'un trouble bipolaire résistant revêt donc toute son importance, en particulier chez les patients présentant une symptomatologie évocatrice ou des facteurs de risque de SAOS : âge entre 40 et 70 ans, sexe masculin, IMC élevé, post-ménopause (87). La présence d'une comorbidité psychiatrique est associée à une moins bonne adhésion au traitement du SAOS par pression positive continue (PPC) (85), l'éducation thérapeutique à ce sujet est donc essentielle. De plus, plusieurs rapports de cas rapportent l'apparition d'un syndrome maniaque lors du traitement par PPC chez des patients bipolaires, ces patients devraient donc être surveillés de façon étroite lors des premiers mois du traitement (85). Le partenariat entre psychiatres et médecins somnologues est donc indispensable pour la prise en charge efficace des patients bipolaires avec un SAOS. Un tel partenariat existe dans le service de psychiatrie adulte du CHU de Lille, où 2 lits sont dédiés à la polysomnographie. De plus, une séance de groupe d'ETP proposé aux patients de DEMHETER porte sur l'hygiène de sommeil.

7 patients, soit 10 % de la cohorte, ont un antécédent passé ou actuel d'hypothyroïdie. Il était uniquement précisé « hypothyroïdie » dans les antécédents listés dans les dossiers patient ; il aurait été intéressant de connaître le contexte dans lequel cette hypothyroïdie s'inscrivait : une pathologie thyroïdienne, une autre pathologie, la prise de lithium. Un article recommande un contrôle échographique thyroïdien ainsi qu'un dosage des hormones thyroïdiennes, de la thyroïdostimuline (TSH), et des Ac-TGB et Ac-TPO avant l'initiation d'un traitement par lithium, et une surveillance échographique et de la TSH à 6 mois puis tous les 12 mois (58). De plus, au vu du chevauchement des symptômes et de l'impact bidirectionnel entre

dysthyroïdie et TB, il est justifié d'intégrer au bilan standardisé des troubles de l'humeur résistants le dépistage par dosage des hormones thyroïdiennes.

Les pathologies douloureuses chroniques concernent 15 patients soit 21,4 % de la cohorte. La douleur chronique a un impact sur l'humeur, et inversement les variations thymiques (en particulier la dépression) ont un impact sur la perception de la douleur. Une étude chez des vétérans va dans ce sens car elle retrouve un risque de pathologie douloureuse chronique (incluant l'arthrose, les douleurs dorsales, les migraines et autres céphalées chroniques, et la douleur neuropathique) multiplié par 2 chez les vétérans avec un TB bipolaire par rapport à ceux n'ayant pas de TB (88). La recherche nous indique que la douleur chronique peut altérer les niveaux de neurotransmetteurs, la régulation émotionnelle, et intensifier les symptômes du TB (89,90).

Au vu de la place grandissante accordée à l'hypothèse inflammatoire dans la communauté scientifique, nous aurions pu nous attendre à une forte comorbidité des pathologies inflammatoires chroniques, mais cela concerne seulement 9 patients de notre cohorte, et seulement 3 patients ont une CRP légèrement augmentée mais qui reste inférieure à 10 mg/L sans autre marqueur biologique de l'inflammation associé.

#### *4.1.7 Bilans biologiques réalisés chez les patients de la cohorte*

Le bilan biologique réalisé chez 37 patients de la cohorte (52,9 %) retrouvait au moins une anomalie pour chaque patient, les plus fréquentes étant les déficits en vitamines D et B12, vitamines impliquées dans la connectivité cérébrale (91,92). Cela a permis de mettre en place une supplémentation vitaminique chez ces patients.

La troisième anomalie biologique la plus fréquente est la diminution du débit de filtration glomérulaire retrouvée chez 8 patients (11,4 % de la cohorte), dont 6 chez qui le DFG était inférieur à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée. Cette information est importante à connaître pour le choix thérapeutique et le monitoring de la fonction rénale.

La quatrième anomalie biologique en terme de fréquence dans notre cohorte est le sous-dosage médicamenteux : il s'agit également d'un élément avec un impact majeur dans la prise en charge. Cela suit les recommandations qui préconisent devant une situation de résistance de s'assurer non seulement de l'observance du traitement, mais également d'un taux plasmatique en zone thérapeutique.

Pour les 33 autres patients (47,1 %), le bilan biologique était soit normal, soit non réalisé, soit non consigné dans le dossier. Le bilan standardisé pour les troubles de l'humeur résistant n'a pas été réalisé chez tous les patients pris en charge par DEMHETER, il n'est donc pas possible de conclure au sujet des anomalies biologiques. Il serait intéressant de réaliser ce bilan de façon systématique.

#### *4.1.8 Explorations cérébrales réalisées chez les patients de la cohorte*

Au total, 43 patients (61,4 %) ont bénéficié d'une ou plusieurs explorations cérébrales. Seulement 41 patients (58,6 %) ont bénéficié d'une imagerie structurale alors que la situation de résistance est une indication pour la réalisation de celle-ci (93). 22 % des IRM réalisées ont mis en évidence une anomalie ayant nécessité un avis neurologique ou neuroradiologique. 15,4 % des TEP-TDM réalisés présentaient une anomalie significative ; 25,0 % des DaTSCAN réalisés montraient une déplétion dopaminergique significative ; 12,5 % des EEG réalisés montraient un potentiel foyer

épileptogène. Les indications d'imagerie ont donc été posées de façon pertinente, puisque dans un grand nombre de cas elles ont retrouvé des anomalies significatives. Cela permet d'éliminer ou d'évoquer des diagnostics différentiels ou des comorbidités, d'adapter les thérapeutiques (par exemple éviter les antipsychotiques chez un patient avec une déplétion dopaminergique présynaptique évocatrice d'une maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy, ou encore de privilégier un thymorégulateur anti-épileptique devant un foyer épileptogène à l'EEG), et d'orienter le patient vers un confrère pour une prise en charge pluridisciplinaire (avis neurologique, adressage en centre mémoire, etc).

#### *4.1.9 Prise en charge réalisée ou proposée aux patients de la cohorte dans le cadre de DEMHETER*

La psychoéducation est un des éléments majeurs de la prise en charge d'après les recommandations australiennes (8). Des groupes d'éducation thérapeutique existent pour les patients pris en charge dans DEMHETER, et cela a été fait ou proposé pour 31 patients de la cohorte (44,3 %). Il pourrait être intéressant de savoir pourquoi l'ETP a été proposé seulement à 44,3 % des patients, et de proposer l'ETP plus largement. De plus, il s'agit de groupes d'ETP sur le trouble bipolaire dont le contenu proposé est le même pour tous les patients. Il pourrait être intéressant de proposer des séances d'ETP personnalisées selon les caractéristiques et comorbidités présentées par les patients, au vu de la diversité clinique des troubles bipolaires et de l'impact important des comorbidités dans ce trouble.

Une TCC individuelle a été faite ou proposée à 48 patients (68,6 %), ce qui va dans le sens des recommandations de prise en charge du trouble bipolaire, la TCC faisant partie des psychothérapies fondées sur des preuves pour le maintien et la prophylaxie

du trouble bipolaire (8). Cela est également cohérent avec la prévalence élevée de troubles anxieux pour lesquels la TCC est une des thérapies recommandées (16). Au vu de cette représentation élevée des troubles anxieux, il pourrait être envisagé de proposer des prises en charge groupales visant à enseigner aux patients des outils de TCC axés sur les troubles et symptômes anxieux, afin de rendre ces outils accessibles au plus grand nombre de patients.

Une prise en charge par ECT a été réalisée pour seulement 9 patients (12,9 %) de notre cohorte de patients avec un trouble bipolaire résistant ou complexe, bien que l'ECT apparaisse comme traitement de deuxième ligne dans les recommandations. Cela peut s'expliquer par les capacités matérielles et d'équipes formées encore restreintes dans la région des Hauts de France ne permettant pas de proposer l'ECT à tous les patients qui présentent une résistance à deux lignes de traitement bien conduites.

Des prises en charge par EMDR et par biofeedback sont également proposées aux patients de DEMHETER ayant une indication pour ces thérapies, mais cette information n'était pas consignée dans les courriers et n'a donc pas pu être prise en compte.

## **4.2 Limites de l'étude**

Une limite importante de ce travail de thèse découle du caractère rétrospectif de l'étude. En effet, une étude rétrospective est à risque de biais d'information ce qui est le cas ici : nous avons fait face à un biais de mémorisation puisque toutes les données d'intérêt n'étaient pas consignées dans tous les dossiers patients. Par exemple, la consultation des dossiers patients a mis en évidence une analyse pharmacogénétique

réalisée pour 11 patients, mais en croisant ces données avec celles du laboratoire d'analyses, nous nous sommes rendus compte qu'une analyse pharmacogénétique avait été réalisée pour 8 patients supplémentaires. Nous pouvons supposer que d'autres données étaient probablement manquantes de la même façon, comme la consommation de tabac qui est retrouvée pour 3 patients uniquement. Le biais de subjectivité participe également puisque les données ont été recueillies par une seule personne sur lecture des dossiers, en les classant de façon subjective pour certaines : il n'y avait pas d'évaluation standardisée de l'adversité dans l'enfance par exemple. Celle-ci était déterminée à la lecture de l'histoire de la maladie lorsque des événements pouvant satisfaire à la définition de l'adversité dans l'enfance étaient mentionnés. Ces biais limitent la validité interne de l'étude.

Le format de l'étude n'a pas permis de prendre en considération les dimensions environnementales et sociales comme les événements de vie actuels négatifs (deuil, perte d'emploi, séparation), le soutien social, la précarité.

L'analyse pharmacogénétique et les explorations cérébrales, qui sont des pans de la prise en charge proposée aux patients avec un trouble bipolaire dans DEMHETER, sont susceptibles d'orienter et de modifier la prise en charge des patients. Cette étude n'explore pas l'impact que les résultats des analyses pharmacogénétiques et des explorations cérébrales ont eu dans la prise en charge. Des analyses complémentaires à ce sujet seraient intéressantes.

## 5 Conclusion

Il existe de nombreux facteurs susceptibles d'alourdir le tableau clinique, de complexifier la prise en charge et d'augmenter la résistance au traitement des patients avec un trouble bipolaire.

Ce travail de thèse permet de mettre en avant ces facteurs présentés par les patients avec un trouble bipolaire de la cohorte DEMHETER, et de faire l'état des lieux des différents aspects de la prise en charge actuellement proposée à ces patients au CHU de Lille.

Il apparaît intéressant de standardiser davantage l'évaluation des patients avec un trouble bipolaire résistant afin de répertorier l'ensemble des facteurs potentiels de résistance pour pouvoir les cibler dans la prise en charge. Cela passerait notamment par la recherche systématique de l'exposition à de l'adversité dans l'enfance. Ce travail suggère également un intérêt de personnaliser d'avantage la prise en charge proposée aux patients selon les facteurs de résistance qu'ils présentent, en créant des séances axées sur les troubles de personnalité borderline, les addictions, et en favorisant les partenariats avec d'autres professionnels de santé : diététicien, professeur d'activité physique adaptée par exemple. Cela permettrait de disposer de leviers supplémentaires dans le traitement de ce trouble et ainsi de diminuer la résistance au traitement.

## Bibliographie

1. Guelfi JD. De la manie-mélancolie à la maniaco-dépression et au trouble bipolaire. *Journal français de psychiatrie*. 2015;42(2):24-33.
2. Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires [Internet]. Cachan: Lavoisier; 620 p. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://stm.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650?lang=fr>
3. Haustgen T. Les troubles bipolaires à travers les siècles:À propos de l'historique du *Traité clinique de la folie à double forme d'Antoine Ritti (1883)*. PSN. 4 juill 2016;14(2):53-91.
4. Ritti A. *Traité clinique de la folie à double forme (folie circulaire, délire à formes alternes)*. O. Doin. Paris; 1883.
5. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. sept 1999;22(3):517-34, vii.
6. Chartier JP. Circulez, il n'y a rien à voir. *Clinique psychanalytique des états dits « bipolaires »*. Topiques. Vol. 108. 2009. 237-47 p.
7. Ernoul A, Mouselier A, Dubois de Prisque G, Poussevin C, Roquelaure Y, Duverger P, et al. Considération critique sur l'extension de la bipolarité, psychopathologie des mouvements d'humeur et de l'euphorie morbide. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 oct 2014;172(8):599-605.
8. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. janv 2021;55(1):7-117.
9. American psychiatric association. *DSM-5-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e édition, texte révisé. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2023. 1278 p.
10. VIDAL [Internet]. [cité 13 févr 2025]. Recommandations Trouble bipolaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-bipolaire-1568.html>
11. Goodwin FK, Jamison KF. *Manic-depressive illness*. New York, Oxford University Press. 1990;
12. Boyer P, Crocq MA, Guelfi JD, Pull C, Pull-Erpelding MC. *Diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Traduction française. Elsevier Masson; 2015.
13. Zermatten A. *Revue Médicale Suisse : Tempéraments hyperthymique et cyclothymique : expressions atténuées du trouble bipolaire ?* *Revue Médicale Suisse*. 2012;8(354):1757-60.
14. Dunner DL, Russek FD, Russek B, Fieve RR. Classification of bipolar affective disorder subtypes. *Comprehensive Psychiatry*. 1 mars 1982;23(2):186-9.
15. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours)
16. 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.
17. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives : A controlled study. *J Affect Disord*. 2005;(85:127-33).

18. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder : Endophenotype for genetic studies ? *J Affect Disord.* 2005;(85):135-45).
19. Perugi G, Marenmani I, Toni C. The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatry Res.* 2001;101:249-58.
20. Chauvet-Gélinier JC, Gaubil I, Kaladjian A, Bonin B. Trouble bipolaire et comorbidités somatiques : diabète et troubles cardiométaboliques Données physiopathologiques. *L'Encéphale.* 1 déc 2012;38:S167-72.
21. Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ).* oct 2023;21(4):344-53.
22. Jacobsen FM. Low-dose valproate : a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1993;(54):229-34.
23. Deltito JA. The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *J Clin Psychiatry.* (54):300-4.
24. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum : treatment implications. *Psychopharmacol Bull.* 1987;(23):68-73.
25. Baldessarini RJ, Vázquez G, Tondo L. Treatment of cyclothymic disorder : commentary. *Psychother Psychosom.* 2011;80:131-5.
26. The Sequential Combination of Cognitive Behavioral Treatment and Well-Being Therapy in Cyclothymic Disorder | Psychotherapy and Psychosomatics | Karger Publishers [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Disponible sur: <https://karger-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pps/article/80/3/136/282636/The-Sequential-Combination-of-Cognitive-Behavioral>
27. Totterdell P, Kellett S, Mansell W. Cognitive behavioural therapy for cyclothymia : cognitive regulatory control as a mediator of mood change. *Behav Cogn Psychother.* 2012;(22):1-13.
28. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness : its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1970;(126):983-7.
29. Chen YR, Swann AC, Johnson BA. Stability of diagnosis in bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 1998;(186):17-23.
30. Favre-Bonté J, Ceccin M, Lascols S. Note de cadrage : Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours. Haute Autorité de Santé; 2014 juin.
31. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;(39):1157-67.
32. Ösby U, Brandt L, Rerenius L. The risk for schizophrenia and bipolar disorder in siblings to probands with schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet.* 2001;(O56):105.
33. Schwartz JE, Fenning S, Tanenberg-Karant M, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Archives of General Psychiatry.* 2000;(57):593-600.
34. Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry.* 1 mars 2011;52(2):126-31.
35. Bromet EJ, Naz B, Fochtmann LJ. Longitudinal diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005;(31):639-49.
36. Are schizophrenia and affective disorder related? A selective literature review. *AJP.* janv 1992;149(1):22-32.

37. Ricca V, Galassi F, La Malfa G, Mannucci E, Barciulli E, Cabras PL. Assessment of basic symptoms in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorders. *Psychopathology*. 1997;1(30):53-8.
38. Werry JS, McClellan JM, Chard L. Childhood and Adolescent Schizophrenic, Bipolar, and Schizoaffective Disorders: A Clinical and Outcome Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1 mai 1991;30(3):457-65.
39. Ramirez N, Arranz B, Salavert J, Alvarez E, Corripio I, Dueñas RM, et al. Predictors of schizophrenia in patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Research*. 30 janv 2010;175(1):11-4.
40. Ingrid Dur. Similitudes et différences cliniques entre les troubles bipolaires et le trouble de personnalité borderline : une revue de la littérature [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine]. [Lille]: Université Lille 2 droit et santé, Faculté de médecine Henri Warembourg; 2014.
41. Fava M, Alpert JE, Borus JS, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Patterns of personality disorder comorbidity in early-onset versus late-onset major depression. *Am J Psychiatry*. oct 1996;10(153):1308-1312.
42. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. mars 2003;60(3):261-9.
43. Kim EY, Miklowitz DJ. Childhood mania, attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: a critical review of diagnostic dilemmas. *Bipolar Disord*. août 2002;4(4):215-25.
44. Schaffer A, Isometsä ET, Azorin JM, Cassidy F, Goldstein T, Rihmer Z, et al. A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder: Part II of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. nov 2015;49(11):1006-20.
45. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. août 1994;31(4):281-94.
46. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol*. août 2004;19(6):369-86.
47. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. nov 1999;60(11):733-40.
48. Friberg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgård KT, Rosenvinge JH. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord*. janv 2014;152-154:1-11.
49. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. mai 2007;64(5):543-52.
50. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2007;64(1):57-64.
51. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry*. févr 2012;24(1):6-22.
52. Hawke LD, Provencher MD, Parikh SV, Zagorski B. Comorbid anxiety disorders in Canadians with bipolar disorder: clinical characteristics and service use. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2013;58(7):393-401.

53. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HTT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord.* nov 2010;126(3):366-87.
54. Kuś A, Kjaergaard AD, Marouli E, Del Greco M F, Sterenborg RBTM, Chaker L, et al. Thyroid Function and Mood Disorders: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid.* août 2021;31(8):1171-81.
55. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 1 déc 2012;141(1):1-10.
56. Sierra P, Cámara R, Tobella H, Livianos L. What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7(2):88-95.
57. Norman SJ, Carney AC, Algarin F, Witt B, Witzel IM, Rodriguez PM, et al. Thyroid Dysfunction and Bipolar Disorder: A Literature Review Integrating Neurochemical, Endocrine, and Genetic Perspectives. *Cureus.* 16(9):e69182.
58. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, Sawicka-Gutaj N, Gut P, Krela-Kazmierczak I, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* avr 2020;71(2).
59. Lazarus JH (John H). *Endocrine and metabolic effects of lithium* [Internet]. New York : Plenum Medical Book Co.; 1986 [cité 19 mars 2025]. 234 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/endocrinemetabol0000laza>
60. Malitz S. *LITHIUM RESEARCH AND THERAPY*—edited by F. N. Johnson; Academic Press, New York City, 1975, 569 pages, \$35.75. PS. mars 1976;27(3):202-a.
61. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* avr 2017;25(4):357-62.
62. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Bouffard B, Soczynska JK, Kennedy SH. The Prevalence and Impact of Migraine Headache in Bipolar Disorder: Results From the Canadian Community Health Survey. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2006;46(6):973-82.
63. Masson M, Bourgeois ML. Troubles bipolaires de l'humeur et épilepsie: une discussion à partir de deux cas cliniques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 1 sept 2007;165(7):529-35.
64. Goldstein BI, Houck PR, Karp JF. Factors associated with pain interference in an epidemiologic sample of adults with bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders.* 1 oct 2009;117(3):151-6.
65. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* oct 2005;7(5):424-30.
66. Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, Cleare AJ, Florio AD, Dietch D, et al. Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *Br J Psychiatry.* janv 2019;214(1):27-35.
67. Gilgoff R, Singh L, Koita K, Gentile B, Marques SS. Adverse Childhood Experiences, Outcomes, and Interventions. *Pediatr Clin North Am.* avr 2020;67(2):259-73.
68. Kim A, Ahn BT, Kim Y, Oh JW, Park J, Jung HW, et al. Associations between adverse childhood experiences and subjective cognitive decline: A scoping review. *Arch Gerontol Geriatr.* avr 2025;131:105773.
69. Boullier M, Blair M. Adverse childhood experiences. *Paediatrics and Child Health.* 1 mars 2018;28(3):132-7.

70. Alvarez MJ, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis.* mars 2011;199(3):156-61.
71. 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.
72. Merrick MT, Ports KA, Ford DC, Afifi TO, Gershoff ET, Grogan-Kaylor A. Unpacking the impact of adverse childhood experiences on adult mental health. *Child Abuse & Neglect.* 1 juill 2017;69:10-9.
73. CHU de Lille. Dispositif d'Evaluation des Maladies de l'Humeur et de leur TRaitement [Internet]. 2024 [cité 13 févr 2025]. Disponible sur: <https://demheter.fr/>
74. Baldessarini RJ, Vázquez G, Tondo L. Treatment of Cyclothymic Disorder: Commentary. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 3 mars 2011;80(3):131-5.
75. Neurobiologie des troubles de personnalité borderline et stratégies thérapeutiques : quoi de neuf ? – Congrès Français de Psychiatrie [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://congresfrancaispsychiatrie.org/neurobiologie-des-troubles-de-personnalite-borderline-et-strategies-therapeutiques-quoi-de-neuf/>
76. Lydiard RB, Culpepper L, Schiöler H, Gustafsson U, Paulsson B. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(5):215-25.
77. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, Janavs J, McElroy SL, Amado D, et al. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord.* 15 févr 2013;145(1):83-94.
78. Maina G, Albert U, Rosso G, Bogetto F. Olanzapine or lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry.* avr 2008;69(4):609-16.
79. Vieta E, Martinez-Arán A, Nieto E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* nov 2000;15(7):433-7.
80. Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, et al. Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol.* déc 2002;22(6):584-91.
81. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The Co-occurrence of Cigarette Smoking and Bipolar Disorder: Phenomenology and Treatment Considerations. *Bipolar Disord.* 2011;13(0):439-53.
82. Weiss RD, Griffin ML, Jaffee WB, Bender RE, Graff FS, Gallop RJ, et al. A « community-friendly » version of integrated group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 1 oct 2009;104(3):212-9.
83. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine.* 1 mai 1998;14(4):245-58.
84. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* juin 2016;197:259-67.
85. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med.* 15 janv 2015;11(2):165-75.

86. Geoffroy PA, Micoulaud Franchi JA, Maruani J, Philip P, Boudebessé C, Benizri C, et al. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in bipolar disorders. *J Affect Disord*. 15 févr 2019;245:1-7.
87. Zhu F, Cui C, Gu K. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pak J Med Sci*. janv 2025;41(1):302-11.
88. Travaglini LE, Kuykendall L, Bennett ME, Abel EA, Lucksted A. Relationships between chronic pain and mood symptoms among veterans with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1 déc 2020;277:765-71.
89. Zhao HQ, Zhou M, Jiang JQ, Luo ZQ, Wang YH. Global trends and hotspots in pain associated with bipolar disorder in the last 20 years: a bibliometric analysis. *Front Neurol*. 23 mai 2024;15:1393022.
90. Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain*. janv 2020;161(1):11-23.
91. Marazziti D, Mangiapane P, Carbone MG, Morana F, Arone A, Massa L, et al. Decreased Levels of Vitamin D in Bipolar Patients. *Life (Basel)*. 27 mars 2023;13(4):883.
92. Jahan-Mihan A, Stevens P, Medero-Alfonso S, Brace G, Overby LK, Berg K, et al. The Role of Water-Soluble Vitamins and Vitamin D in Prevention and Treatment of Depression and Seasonal Affective Disorder in Adults. *Nutrients*. 17 juin 2024;16(12):1902.
93. Amad A, Cancel A, Fovet T. L'imagerie cérébrale en psychiatrie clinique : du diagnostic différentiel au machine learning. *L'information psychiatrique*. 25 avr 2016;92(4):277-84.

**AUTEURE : Nom :** SEMMEL

**Prénom :** Ariane

**Date de soutenance :** 9 avril 2025

**Titre de la thèse :** Facteurs de résistance dans le trouble bipolaire : une étude rétrospective descriptive d'une cohorte de patients pris en charge au CHU de Lille entre janvier 2022 et mars 2024 au sein de DEMHETER.

**Thèse - Médecine - Lille 2025**

**Cadre de classement :** Psychiatrie

**DES + FST/option :** DES de psychiatrie

**Mots-clés :** Trouble bipolaire. Facteurs de résistance. DEMHETER.

**Résumé :**

**Introduction :** Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique sévère et chronique dont la prise en charge est complexe. Ses présentations cliniques sont hétérogènes, et l'évolution de la maladie est influencée par de nombreuses caractéristiques propres au patient, qui peuvent complexifier la prise en charge globale et participer à la résistance au traitement. L'objectif de cette thèse est de décrire les facteurs pouvant expliquer une résistance médicamenteuse chez les patients adressés pour un trouble bipolaire pharmaco-résistant ou complexe sur le dispositif DEMHETER du CHU de Lille entre janvier 2022 et mars 2024. **Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui répertorie les facteurs de résistance dans une cohorte de 70 patients avec un trouble bipolaire pharmaco-résistant ou complexe. Les facteurs de résistance recherchés étaient les comorbidités psychiatriques et addictologiques, les comorbidités non psychiatriques, l'exposition à des événements d'adversité dans l'enfance, et la présence de mutations dans les séquences des gènes codant pour les cytochromes P450 à l'analyse pharmacogénétique. **Résultats :** Les facteurs de résistance avec la plus forte prévalence dans notre cohorte sont les troubles de personnalité (34,2 %), les troubles anxieux (27,1 %), les troubles de l'usage de substance (25,7 %), l'adversité dans l'enfance (20 %), les comorbidités métaboliques ou endocriniennes (34,3 %), cardiovasculaires (28,6 %), respiratoires (28,6 %), neurologiques (24,3 %), et douloureuses chroniques (21,4 %). Une analyse pharmacogénétique a été réalisée pour 19 patients, et celles-ci ont toutes mis en évidence au moins une mutation pouvant impacter le métabolisme des médicaments utilisés dans le trouble bipolaire. **Conclusion :** Ce travail va dans le sens de standardiser l'évaluation des patients avec un trouble bipolaire résistant ou complexe, puis d'individualiser davantage la prise en charge selon le profil de résistance du patient. La prise en charge proposée aux patients bipolaires pris en charge dans DEMHETER est déjà large, mais des pistes sont à explorer pour la compléter en proposant des outils spécifiques aux divers facteurs de résistance retrouvés dans cette cohorte.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Guillaume VAIVA

**Assesseur :** Docteur Emmanuel WERTZ

**Directrice de thèse :** Docteur Maéva MAGNAT