**Le traitement de la depression bipolaire résistante: Tendances thérapeutiques, défis et directions futures**

**Treatment-Resistant Bipolar Depression:
Therapeutic Trends, Challenges and Future
Directions**

**Introduction :**

Le trouble bipolaire (TB) est une maladie mentale chronique qui touche 1 à 2 % de la population mondiale et entraîne des taux élevés d'incapacité fonctionnelle. Les patients atteints de ce trouble passent la majeure partie de leur temps dans des épisodes dépressifs et jusqu'à un tiers d'entre eux ne répondent pas à des doses adéquates de médicaments, (jusqu'à 33%). Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la définition de la dépression bipolaire résistante au traitement (DPRT), l'absence d'amélioration des symptômes malgré un essai adéquat de deux agents thérapeutiques est un thème commun de la DPRT.

 Les critères établis pour le TBTR sont l'impossibilité d'atteindre une rémission durable ou de tolérer au moins deux essais différents de traitement adéquat, pendant au moins 8 semaines à des doses thérapeutiques avec l’une des combinaisons avec la quétiapine, lurasidone, lamotrigine ou une combinaison olanzapine/fluoxétine). Ou encore au moins l'un de ces médicaments en monothérapie et l'un de ces médicaments en association avec la lamotrigine, le valproate ou le lithium sur la base des lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence et de la British Association for Psychopharmacology.

En plus des recommandations pour les interventions dans le BD résistant au traitement, les lignes directrices définissent le TBTR aigu, adapté de la définition de l'International Society for Bipolar Disorders (IBSD) (pas de réduction significative des scores de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg [MADRS] ou de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton [HDRS] ou augmentation significative des scores de l'échelle d'évaluation de la manie de Young [YMRS] et la durée du traitement est de 10 à 12 semaines).

Par conséquent, il est difficile de comparer l'efficacité des différentes interventions entre les études. Dans cette revue de la littérature, les auteurs ont cherché à résumer les preuves actuelles sur les interventions thérapeutiques disponibles pour la TRBD et les orientations futures dans ce domaine.

**Méthodes :**

Il a été effectué une recherche documentaire sur PubMed pour trouver des essais contrôlés randomisés sur le traitement de la TRBD/dépression bipolaire et des essais en cours. Les études portaient spécifiquement sur la TRBD et non sur les troubles affectifs en général, le BD ou la dépression résistante au traitement (TRD). Si l'article incluait différents types de dépression, il devrait y avoir une stratification des données. Les études étaient des ECR. Les études ont été menées sur des patients qui continuaient à présenter des signes et des symptômes de dépression bipolaire malgré l'essai adéquat de deux médicaments appropriés pour la dépression bipolaire.

**Résultats** :

Médicaments psychotropes classiques :

Les auteurs ont fini par inclure 20 études traitant du sujet. Dans le cadre de l'étude STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder), 66 patients ne répondant pas à un stabilisateur d'humeur et à au moins un antidépresseur ont été randomisés pour recevoir de la lamotrigine, de l'inositol ou de la rispéridone pendant 16 semaines maximum. Alors que les patients sous lamotrigine avaient un taux de guérison de 23,8 % contre 17,4 % et 4,6 % dans les groupes inositol et rispéridone, respectivement sans différence statistiquement significative.

Dans un essai contrôlé randomisé comparant le pramipexole au placebo dans la TRBD, le pramipexole s'est avéré significativement plus efficace que le placebo en améliorant le score HDRS de ≥50 % chez 67 % des patients, malgré que cette étude garde ses limites par son petit échantillon (20). Dans une autre étude, la naltrexone n’a pas présenté de différence significative par rapport au placebo à 50 mg/jour. Le traitement adjuvant par modafinil/armodafinil a été étudié dans plusieurs ECR pour la dépression bipolaire. Il a permis d'améliorer les scores de l'Inventaire des symptômes dépressifs (IDS) de manière significative par rapport au placebo dans le cadre d'un essai de 6 semaines.

Médicaments psychotropes non conventionnels :

En raison de l'efficacité modeste des médicaments psychotropes conventionnels, la recherche s'est orientée vers des médicaments qui ne sont pas utilisés de manière conventionnelle dans le traitement des troubles bipolaires, comme le célécoxib et la metformine. La dysrégulation du système immunitaire a été impliquée comme un facteur contribuant à la pathophysiologie du BD. En outre, des études utilisant des anti-inflammatoires dans le cadre du trouble dépressif majeur (TDM) suggèrent une efficacité. En partant de ce principe, un groupe de chercheurs a étudié les avantages de l'utilisation du célécoxib, un inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), en combinaison avec l'escitalopram ou avec un placebo.

La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 est un facteur de risque de BD. La metformine (2000 mg/j) a donc été étudiée chez 45 patients atteints de TRBD et présentant une résistance à l'insuline dans le cadre d'un essai à quadruple masque et à groupes parallèles contre placebo. Les scores MADRS ont montré une amélioration significative.

Ketamine :

En raison du délai d'action considérable des traitements classiques de la dépression bipolaire, de l'action rapide de la kétamine et du succès antérieur de la kétamine dans le trouble dépressif résistant de la dépression bipolaire, doses sub-anesthésiques de kétamine ont été étudiées dans le cadre de deux essais croisés, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo. 79 % des sujets ont répondu à la kétamine à un moment ou à un autre de l'étude, contre 0 % dans le groupe placebo tandis qu'un pourcentage considérable de 64 % des sujets ayant répondu à la kétamine ont manifesté un effet à 40 minutes de la fin de l'étude. Ces études étaient limitées par le petit nombre de participants.

Neuromodulation :

Pour ce qui est de la thérapie électroconvulsive, Schoeyen et al ont réalisé un essai contrôlé randomisé sur la TRBD comparant l'électroconvulsivothérapie unilatérale droite à un traitement pharmacologique basé sur des algorithmes. L'ECT comprenait la mise en place unilatérale droite d'électrodes de stimulation et une brève stimulation par impulsion à raison de 3 séances par semaine pendant une période de 6 semaines. L'ECT unilatérale droite à impulsions brèves a été significativement plus efficace que le traitement pharmacologique. Le taux de réponse à l'ECT par rapport à la pharmacothérapie (73,9 % contre 35,0 %, p=0,01) était significativement plus élevé, mais il y avait peu de différence dans le taux de rémission.

Quant à la stimulation magnétique transcrânienne, trois études sur la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) ont été menées jusqu'à présent et toutes n'ont pas réussi à montrer une différence statistiquement significative par rapport au traitement fictif dans le cas de la TRBD.

Concernant la stimulation du nerf vague (SNV), les études disponibles sur la SNV sont limitées et la plupart d'entre elles ont été menées sur des populations mixtes de TRD/TRBD et étaient des études ouvertes ou prospectives qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion.

***Tendances futures*** : Des traitements pharmacologiques avec de nouveaux mécanismes d'action comme le brexpiprazole et la vortioxétine sont en cours d'investigation après les succès obtenus dans la dépression unipolaire. Des protocoles modifiés de SMT, tels que la SMT accélérée, sont à l'étude. Des approches innovantes comme la psychothérapie assistée par les psychédéliques, l'interleukine-2, la transplantation de microbiote fécal et les cellules stromales multipotentes sont à l'étude.

Il serait raisonnable de prévoir davantage d'essais cliniques dans la dépression bipolaire pour les médicaments qui ont déjà été approuvés pour d'autres indications. De même, d'autres substances psychédéliques et les traitements neuromodulateurs seront probablement étudiés dans la dépression bipolaire dans les années à venir, probablement à la suite de recherches sur leur efficacité et leur innocuité dans le traitement de la dépression bipolaire. Cependant, l'étude des psychédéliques en tant que monothérapie dans le traitement des troubles bipolaires n'est pas encouragée actuellement en raison de leur potentiel de déclenchement d'épisodes maniaques.

**Conclusion :**

La dépression bipolaire résistante au traitement est fréquente et constitue une maladie mentale grave et difficile. Les données sur les modalités de traitement actuelles de la dépression bipolaire résistante au traitement sont limitées et ne sont pas uniformes en raison de l'absence de normalisation de la définition et du diagnostic. Les adjuvants pramipexole, modafinil et kétamine intraveineuse soutiennent l'efficacité à court terme dans le TRBD, malgré des données qui restent limitées. Le traitement par des molécules non psychotropes comme le célécoxib et la metformine chez les patients présentant une résistance à l'insuline ont donné des résultats prometteurs. Les protocoles actuels de SMT ne sont pas aussi efficaces dans le cas de la TRBD ; c'est pourquoi des recherches supplémentaires sont menées pour modifier les protocoles, comme il est le cas pour d'autres modalités d'intervention comme la stimulation di nerf vague et la stimulation profonde qui n'ont pas été suffisamment étudiées dans la TRBD et pourraient constituer un domaine d'intérêt passionnant. Des thérapies efficaces et des approches thérapeutiques innovantes sont à l'étude et pourraient s'avérer prometteuses.

**Dr Zineb Saleheddine**

**CHU Souss Massa**

**Avril 2023**