



HAL
open science

La résistance pharmacologique dans les pathologies psychiatriques : Exemple de la dépression, la schizophrénie et l'autisme.

Maud Rothärmel

► To cite this version:

Maud Rothärmel. La résistance pharmacologique dans les pathologies psychiatriques : Exemple de la dépression, la schizophrénie et l'autisme.. Sciences agricoles. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMR125 . tel-02509119

HAL Id: tel-02509119

<https://theses.hal.science/tel-02509119v1>

Submitted on 16 Mar 2020

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

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



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Médecine

Préparée au sein de l'Université Rouen Normandie

La résistance pharmacologique dans les troubles psychiatriques : Exemple de la dépression, la schizophrénie et l'autisme

Présentée et soutenue par
Maud ROTHÄRMEL

Thèse soutenue publiquement le (date de soutenance) devant le jury composé de		
Madame Perrine BRAZO	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., Ph.D., Centre de crise Esquirol CHU de Caen 14000, France	Examineur
Madame Bénédicte GOHIER	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., Ph.D., Responsable du Service de Psychiatrie et d'Addictologie CHU Angers, 49933 Angers, France	Rapporteur
Monsieur Nemat JAAFARI	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., Ph.D., Responsable du service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale Centre Hospitalier Henri Laborit, 86021 Poitiers, France	Rapporteur
Madame Priscille GERARDIN	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., Ph.D., Responsable des unités universitaires de Psychiatrie de l'enfant et de l'Adolescent - CHU/CH Rouvray. Pôle Femme-Mère-Enfant – CHU Charles Nicolle 76031 Rouen, France	Examineur
Monsieur Olivier GUILLIN	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, M.D., Ph.D., Responsable du service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte Centre Hospitalier du Rouvray, 76300 Sotteville-lès-Rouen, France	Directeur de thèse

Thèse dirigée par monsieur le Professeur Olivier GUILLIN, laboratoire INSERM 1245



REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN pour son enseignement et son accompagnement tout au long de mon apprentissage de la clinique et de la recherche. Merci pour ton goût de l'excellence, ta curiosité, ton énergie et ta générosité. Merci de m'avoir donné envie de toujours m'améliorer. Trouve dans ces quelques mots toute l'expression de ma plus grande gratitude et de mon admiration.

A Madame Virginie MOULIER, qui a été déterminante dans l'aboutissement de cette thèse et qui a su devenir indispensable à notre équipe. Merci pour ta patience, ta rigueur scientifique et ta bienveillance. Je ne saurai assez te remercier pour ton soutien ces derniers mois.

A Madame le Professeur Bénédicte Gohier, pour me faire l'honneur de juger ce travail et d'en être rapporteur.

A Monsieur le Professeur Nemat Jaafari, pour me faire l'honneur de juger ce travail et d'en être rapporteur. Vous m'avez encouragé dans l'exploration de vaste domaine qu'est la neurostimulation et je vous en suis très reconnaissante.

A Madame le Professeur Perrine Brazo, pour me faire l'honneur de juger ce travail.

A Madame le Professeur Priscille Gérardin, pour son enseignement de la pédopsychiatrie, et son soutien tout au long de mon internat. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Sadeq Haouzir et à Monsieur le Docteur Gaël Fouldrin pour leur enseignement de la clinique et leur soutien tout au long de l'accomplissement de ce travail.

A Monsieur le Docteur Loïc Marguet et à Monsieur le Docteur Denis Edou, pour la découverte de l'exercice de la psychiatrie libérale, leur apprentissage d'une clinique fine et leurs amitiés. Loïc, c'est un plaisir chaque jour renouvelé que de travailler avec toi et merci de m'avoir permis de redécouvrir les plaisirs de l'équitation.

A mes collègues : Monsieur le Docteur Pierre Quesada, sans qui Stimagnect n'aurait pas vu le jour. Merci Pierre pour tes idées toujours brillantes, ton professionnalisme et ton sens de l'humour imparable.

Madame le Docteur Caroline Berjamine, pour son soutien, sa rigueur clinique et sa disponibilité. Travailler au quotidien à tes côtés est un grand plaisir, merci.

Monsieur le Docteur Bilal Bendib, pour son soutien et sa curiosité scientifique sans limite. Merci de ton investissement dans la recherche.

Monsieur le Docteur Wassim Krir pour qui je ne cache pas mon admiration. Merci pour cette année passée dans le service, ces projets d'article et de recherche et ton soutien durant ces derniers mois.

A toute l'équipe de START : Céline, Christine, Claudie, Corinne, Elodie, Gaëlle, Gérald, Graziella, Iris, Jocelyne, Julien et Milène. START n'aurait pas pu se développer ainsi sans votre énergie et votre investissement, merci.

A l'équipe de recherche : Aline et Valérie, pour leur rigueur et leur grand investissement.

A toute l'équipe de saint Jean, notamment Madame Sophie Boutron avec qui c'est un plaisir de travailler sur la schizophrénie résistante.

Au Docteur Benoît Le Goff et son épouse Floriane pour leur extrême gentillesse et leur disponibilité.

Et bien sûr au Docteur Sophie Nold pour sa gentillesse et sa disponibilité, au Docteur Thomas Cauchois, toujours parfait en toute circonstance, au Docteur Anne-Sophie Martin pour son investissement et son soutien, au Docteur Paul Malekpour, au Docteur Anne-Charlotte Pacaud, au Docteur Claire Georgin et au Docteur Valérie Bourgeois.

A toute l'équipe du Centre de Ressource Autisme Normandie Seine Eure : mon amie le Docteur Sophie Leclerc, le Docteur Antoine Rosier, le Docteur Fanny Szymoniak, le Docteur Mathieu Faerber, Madame Vanessa Bérenguer et le Docteur Cécile Hervocho.

A toute l'équipe de l'Unité de Recherche Inserm 1245 : le Dr Dominique Champion, le Docteur Thomas Husson, le Docteur Gaël Nicolas, le Docteur David Wallon, Madame Camille Le Clézio et Madame Anne Rovelet.

A Madame le Docteur Dominique Januel et Monsieur le Docteur Noomane Bouaziz pour m'avoir fait découvrir la neurostimulation.

A mes amis pour leur soutien et leur présence : Laurène, Charlotte, Virginie, Charline, Willy, Aurélie, Pierre, Alisson, Alban, Déborah et Gwendal.

A ma famille et plus particulièrement ma sœur Claire et ma mère : merci pour votre soutien inconditionnel et votre amour sans faille.

A Jordi (mon sauveur des situations délicates) et Anna pour qui je ne trouverai pas de mot assez fort pour les remercier d'être tout simplement à mes côtés. Jordi, je n'aurai pas réussi à finir sans toi, merci.

RESUME

Le problème de la pharmacorésistance est un phénomène courant en médecine et qui n'épargne pas la psychiatrie. Au même titre qu'on parle « d'épilepsie résistante », on parle de « dépression ou de schizophrénie résistante ». L'autisme est une situation un peu différente dans la mesure où il n'existe pas de traitement de référence pour les troubles du neurodéveloppement. Ces trois troubles, néanmoins, constituent des enjeux majeurs de santé publique tant du point de vue économique que sociétal, avec d'importantes répercussions fonctionnelles pour les patients.

Après nous être interrogés dans une première partie sur la définition même de la pharmacorésistance dans la dépression, la schizophrénie et l'autisme et sur les mécanismes physiopathologiques possiblement impliqués dans leur genèse, nous avons recherché ce qui pouvait être commun à ces troubles. Cette démarche nous a permis de comprendre comment optimiser leurs traitements. Différentes techniques d'optimisation des traitements sont à la disposition des cliniciens et incluent la potentialisation des médicaments entre eux ou encore la potentialisation des médicaments par des techniques de neurostimulation (l'électroconvulsivothérapie, ECT, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, rTMS, ou la stimulation transcrânienne à courant continu, tDCS). Dans une seconde partie de ce travail, nous avons étudié différentes approches d'optimisation des traitements : l'utilisation de la clozapine dans les troubles du comportement à type d'agressivité dans l'autisme ; l'utilisation de la tDCS dans les troubles des fonctions exécutives toujours dans l'autisme ; la potentialisation de la clozapine par l'ECT dans la schizophrénie résistante et enfin la potentialisation de l'ECT par la rTMS dans la dépression résistante. Les résultats encourageants que nous avons obtenus nous amènent à réfléchir sur les mécanismes d'action de ces techniques de potentialisation, notamment l'ECT et sur l'élaboration de protocoles nous permettant de confirmer nos résultats.

Mots clés : pharmacorésistance ; clozapine ; ECT ; rTMS ; dépression ; schizophrénie ; autisme.

ABSTRACT

Drug resistance is a common problem in medicine, that also concerns psychiatry. As there are resistant epilepsies, there are resistant depression or schizophrenia. Autism is in a slightly different situation as there is no reference treatment for neurodevelopmental disorders. These three disorders constitute major public health issues from both the economic and social perspective with important functional impact of the disease.

After focusing on the definition of drug resistance in depression, schizophrenia and autism and on the hypothetical underlying pathophysiological processes, we investigated what could be common to these disorders. This allowed us to understand how to optimize their treatments. Several augmentation methods are possible, such as the potentiation of drugs between them or the potentiation of drugs by neurostimulation (electroconvulsive therapy, ECT, repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, transcranial direct current stimulation, tDCS). In the second part of this work, we studied the effects of different ways to optimizing treatments : the use of clozapine on aggressive behaviors for patients with autism spectrum disorders (ASD) ; the use of tDCS on executive functions in patients with ASD ; the clozapine augmentation strategy by ECT in ultra-resistant schizophrenia and the ECT augmentation strategy by rTMS in treatment-resistant depression. Our encouraging results led us to focus on the mechanisms of these potentiation strategies, including ECT and on the development of new protocols to confirm our results.

Keywords : treatment-resistant disorder ; clozapine ; ECT ; rTMS ; depression ; schizophrenia ; autism.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
RESUME	6
ABSTRACT	7
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX.....	12
TABLE DES ANNEXES	13
INTRODUCTION.....	16
CHAPITRE 1 : La résistance pharmacologique dans les troubles psychiatriques : définitions, hypothèses physiopathologiques et stratégies de prise en charge.	18
1. La résistance pharmacologique	18
1.1. Le concept de pharmacorésistance.....	18
1.2. Dans la dépression	20
1.2.1. Définition.....	20
1.2.2. Classifications	21
1.2.2.1. L'Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (cf. Annexe 1)	21
1.2.2.2. La Thase and Rush Staging Model (Annexe 2).....	22
1.2.2.3. L'European Staging Model (Annexe 3).....	22
1.2.2.4. La Massachusetts General Hospital (Annexe 4).....	22
1.2.2.5. La Maudsley Staging Model (Annexe 5).....	23
1.2.3. Epidémiologie	23
1.2.4. Retentissement fonctionnel et économique	24
1.2.5. Les facteurs de résistance	24
1.2.5.1. L'existence d'un autre trouble psychiatrique.....	25
1.2.5.2. Les facteurs socio-démographiques	26
1.2.5.3. Les caractéristiques de l'épisode dépressif.....	26
1.2.5.4. Les facteurs psychologiques	26
1.2.5.5. Les comorbidités somatiques.....	27
1.2.5.6. Les facteurs pharmacocinétiques	27
1.2.5.7. Les facteurs pharmacodynamiques	27
1.2.5.8. Les facteurs anatamo-fonctionnels.....	36
1.3. Dans la schizophrénie	39
1.3.1. Définitions	39
1.3.1.1. La résistance	39
1.3.1.2. L'ultra-résistance	43
1.3.2. Epidémiologie.....	44
1.3.3. Retentissement fonctionnel et économique	44
1.3.4. Les facteurs de résistance	45
1.3.4.1. Les facteurs cliniques.....	45
1.3.4.2. Les facteurs pharmacocinétiques	45
1.3.4.3. Les facteurs pharmacodynamiques	46
1.3.4.4. Les facteurs anatomo-fonctionnels	52

1.4. Dans l'autisme	54
1.4.1. Un trouble neurodéveloppemental par essence pharmacorésistant ?	54
1.4.2. Les facteurs de résistance	55
1.4.2.1. Les facteurs pharmacocinétiques	55
1.4.2.2. Les facteurs pharmacodynamiques	56
1.4.2.3. Les facteurs anatomo-fonctionnels	60
1.5. Vers une approche commune de la pharmacorésistance ?	64
2. La prise en charge de la résistance pharmacologique : l'optimisation	68
2.1. Ajustement des posologies et de la durée d'exposition	68
2.2. La potentialisation.....	69
2.2.1. Par la combinaison de molécules de même classe thérapeutique	69
2.2.2. Par la combinaison de molécules de classes thérapeutiques différentes	70
2.2.3. Par la neurostimulation.....	71
2.2.3.1. L'électroconvulsivothérapie (ECT).....	71
2.2.3.2. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)	72
2.2.3.3. La stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS)	74
2.2.4. Par les thérapies	75
2.3. Une approche par symptômes cibles.....	75
CHAPITRE 2 : Etudes d'optimisation des traitements dans l'autisme, la schizophrénie et la dépression.	78
1. L'utilisation de la clozapine dans les troubles du comportement de l'autisme	78
2. La tDCS dans l'autisme	85
3. Potentialisation de la clozapine par les ECT dans la schizophrénie ultra-résistante	99
4. Potentialisation des ECT par de la rTMS dans la dépression résistante	103
4.1. Contexte.....	103
4.2. Méthodologie.....	105
4.2.1. Type de recherche	105
4.2.2. Critères d'évaluations principaux et secondaires	105
4.2.3. Sélection des personnes de la recherche.....	109
4.2.4. Description des deux bras de traitement.....	110
4.2.5. Déroulement de l'étude	112
4.2.6. Statistiques.....	113
4.3. Résultats	114
4.3.1. Diagramme de flux.....	114
4.3.2. Description de l'échantillon lors de l'inclusion	115
4.3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques	115
4.3.2.2. Caractéristiques cliniques.....	116
4.3.2.3. Données neuropsychologiques.....	117
4.3.3. Effet de la potentialisation des ECT par la rTMS sur le critère de jugement principal.....	119
4.3.4. Etude de la tolérance de la TMS et des ECT	121
4.3.5. Analyses exploratoires.....	125
4.4. Discussion.....	127
4.4.1. Caractéristiques de la population étudiée	127
4.4.2. Effet de la potentialisation sur l'amélioration clinique des patients	128
4.4.3. Effets de l'association sur la tolérance des ECT.....	129
4.4.4. Limites de l'étude.....	130

CHAPITRE 3 : Discussion	133
1. Les patients résistants et ultra-résistants : des maladies à part ?	133
2. Comment optimiser les traitements ?.....	134
3. Projets pour l'avenir/perspectives.....	136
CONCLUSION	137
BIBLIOGRAPHIE	138

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Illustration des quatre composantes de la pharmacorésistance (Scheen, 2017).....	19
Figure 2 : Schématisation de la transmission sérotoninergique chez les patients TRD sous l'effet d'une stimulation glutamatergique, avec les effets inhibiteurs histaminergiques et noradrénergiques (Copla et al., 2018)	29
Figure 3 : Schématisation du mécanisme d'action supposé de l'eskétagamine (Duman, 2013) ; TrkB, tropomyosin-related kinase B	32
Figure 4 : Schématisation des résultats trouvés en neuroimagerie et leurs liens avec la réponse au traitement (résultats d'imagerie présentant des relations unidirectionnelles dans la dépression (à gauche) comparés aux résultats bidirectionnels (à droite)) (Kraus et al., 2019).	37
Figure 5 : Modèle hypothétique des interactions existantes entre les TSA et la schizophrénie.	55
Figure 6 : Schématisation des liens entre microglie, physiopathologie, symptômes du TSA et comorbidités retrouvées dans le TSA (Rodriguez et Kern, 2015).	58
Figure 7 : Cascade des changements cérébraux et comportementaux dans l'autisme (Piven <i>et al.</i> , 2017)	61
Figure 8 : Déroulement de l'étude STIMAGNECT	113
Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude STIMAGNECT.	115
Figure 10 : Evolution des scores à l'échelle d'Hamilton au cours du temps.....	120
Figure 11 : Fréquence des effets indésirables après 5 ECT dans les deux groupes de patients	124

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de résistance dans la dépression (Holtzmann <i>et al.</i> , 2016 ; Bennabi <i>et al.</i> , 2015).....	25
Tableau 2 : Anomalies cérébrales liées à la TRD	38
Tableau 3 : Critères du TRRIP de la schizophrénie résistante (Howes et al., 2017).	42
Tableau 4 : anomalies cérébrales retrouvées chez les patients TRS comparativement aux patients non-TRS.....	53
Tableau 5 : anomalies cérébrales retrouvées chez les patients TSA comparativement à des patients dits « neurotypiques ».....	63
Tableau 6 : Caractéristiques de la pharmacorésistance dans la TRD, la TRS et les TSA.....	66
Tableau 7 : Comparaison des deux groupes de patients lors de l'inclusion.	117
Tableau 8 : Performances aux tests neuropsychologiques des deux groupes lors de l'inclusion	118
Tableau 9 : Comparaison de l'évolution (post – pré) des performances cognitives des deux groupes.....	122
Tableau 10 : Plaintes subjectives des patients après TMS et après ECT	123
Tableau 11 : Evolution des scores neuropsychologiques des patients avant et après 5 ECT	126

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : L'Antidepressant Treatment History Form (ATHF).....	172
ANNEXE 2 : La Thase and Rush Staging Model.....	173
ANNEXE 3 : L'European Staging Model.....	174
ANNEXE 4 : La Massachusetts General Hospital.....	175
ANNEXE 5 : La Maudsley Staging Model.....	176
ANNEXE 6 : Les traitements pharmacologiques dans les troubles du spectre de l'autisme.	177
ANNEXE 7 : L'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-21).....	202
ANNEXE 8 : L'échelle des effets indésirables adaptée à la rTMS (U.K.U adaptée).....	206
ANNEXE 9 : La Squire Subjective Memory Questionnaire ou SSMQ.....	211
ANNEXE 10 : Le Cognitive Failures Questionnaire (CFQ).....	214
ANNEXE 11 : Le Mini-Mental State Examination.....	216
ANNEXE 12 : Le test du Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16).....	218
ANNEXE 13 : Le test des Portes.....	220
ANNEXE 14 : Le test du d2.....	221
ANNEXE 15 : La figure de Rey.....	222
ANNEXE 16 : Critères de l'Episode Dépressif Majeur selon le DSM-IV.....	223
ANNEXE 17 : Troubles de l'humeur ? Quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ? (Bulteau et al., 2019).	224
ANNEXE 18 : Repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to improve Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment-Resistant Depression : a report of two cases. (Rothärmel et al., 2018).	246
ANNEXE 19 : Identification of potential genetic risk factors for bipolar disorder by wholeexome sequencing (Husson et al., 2018).	251

LISTE DES ABREVIATIONS

ABA	Applied Behavior Analysis
AMPA	Acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionique
ATC	Anatomic-Therapeutic-Chemical classification
ATHF	Antidepressant Treatment History Form
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impressions
CAA	Cortex Cingulaire Antérieur
CAR	Cortisol Awakening Response
CARS	Childhood Autistic Rating Scale
CPFDL	Cortex Préfrontal Dorso-Latéral
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CRP	C-Reactive Protein
Dkk-1	Dickkopf-1
DRD2	Récepteurs dopaminergiques D2
EDC	Episode dépressif caractérisé
ECT	Electroconvulsivothérapie
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GAF	Global Assessment of Functioning
GAD	Glutamate Decarboxylase
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression,
HHP	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
IMAO	Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
Il-6	Interleukine-6
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
IRSNA	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
mGluR	Récepteur glutamatergique métabotropique
MIF	Macrophage Inhibiting Factor
MMSE	Mini Mental State Examination
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NbN	Neuroscience-based Nomenclature
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PHRC	Projet Hospitalier de Recherche Clinique
RG	Récepteurs glucocorticoïdes

RL/RI-16	Rappel Libre/Rappel Indicé à 16 items
rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
rTMS-BF	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive Basse Fréquence
rTMS-HF	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive Haute Fréquence
SABC	Suppression de l'Activité Biocorticale
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SERT	Transporteur de la sérotonine
SOFAS	Social and Occupational Functioning Scale
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
SSMQ	Squire Subjective Memory Questionnaire
SUR	Schizophrénie Ultra-Résistante
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDC	Trouble dépressif caractérisé
tDCS	Stimulation transcrânienne à courant continu
TDO	Tryptophan 2,3 dioxygénase
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TEACH	Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicaped Children
TEP	Tomographie par Emission de Positons
18-FDG TEP	Tomographie par Emission de Positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose)
TFE	Trouble des fonctions exécutives
TGF-β1	Transforming Growth Factor
TNF-α	Tumor necrosis factor-α
TRD	Treatment Resistant Depression
TRRIP	Treatment Response and Resistance in Psychosis
TrkB	Tropomyosin-related kinase B
TRS	Treatment Resistant Schizophrenia
TSA	Trouble du Spectre Autistique
TSPO	Protéine translocatrice
UE	Union Européenne
UR	Ultra-Résistance
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2011), les troubles mentaux affecteront une personne sur quatre dans le monde à un moment ou l'autre de leur vie. Environ 450 millions de personnes souffrent actuellement de ces pathologies, ce qui place les troubles mentaux dans les causes principales de morbidité et d'incapacité à l'échelle mondiale. Depuis les années 1950 et notamment la découverte de la chlorpromazine, les molécules se sont multipliées dans le champ de la maladie mentale. Pour autant, les nouveaux traitements ne montrent pas d'augmentation du taux de répondeurs et il est communément admis qu'environ un tiers des patients résistent aux thérapeutiques usuelles que ce soit dans la dépression (Fekadu *et al.*, 2009) ou la schizophrénie (Kane *et al.*, 2019). De plus, la mortalité des patients atteints de trouble bipolaire ou de schizophrénie ne diminue pas, restant supérieure à celle des personnes exemptes de maladie mentale (Hayes *et al.*, 2017). L'autisme semble être une situation à part dans la mesure où aucun traitement n'existe pour les troubles du neuro-développement. Ainsi, la pharmacorésistance reste un problème majeur, avec des répercussions importantes tant d'un point de vue économique que fonctionnel, les patients résistants faisant partie des patients les plus sévères, avec les qualités de vie les plus altérées.

Prendre en charge des patients pharmacorésistants soulèvent de nombreuses questions : i) celle de leurs définitions tout d'abord, qui rendent compte d'une grande hétérogénéité entre les troubles ; ii) celle des facteurs pouvant expliquer que ces patients ne réagissent pas de la même façon que les répondeurs, laissant suggérer des mécanismes physiopathologiques différents en jeu ; iii) et enfin celle de leur prise en charge. Cette dernière question en particulier est l'objet de cette thèse. Nous avons, en effet, voulu étudier différentes stratégies d'optimisation des traitements dans des troubles aussi variés que la dépression résistante, la schizophrénie résistante ou l'autisme, en les abordant du point de vue des principes généraux de la prise en charge de la pharmacorésistance.

**CHAPITRE 1 : La résistance pharmacologique dans les troubles
psychiatriques : définitions, hypothèses physiopathologiques et stratégies de
prise en charge.**

CHAPITRE 1 : La résistance pharmacologique dans les troubles psychiatriques : définitions, hypothèses physiopathologiques et stratégies de prise en charge.

1. La résistance pharmacologique

1.1. Le concept de pharmacorésistance

La résistance à un traitement pharmacologique est un phénomène couramment observé dans la pratique médicale. Ce concept est bien connu dans les domaines de l'infectiologie ou de la cancérologie mais touche également d'autres spécialités médicales comme la neurologie et la psychiatrie. On parle d'épilepsie résistante mais aussi de dépression ou de schizophrénie résistantes au traitement. D'autres troubles, tels que les troubles du spectre autistique (TSA) sont dans une situation différente car il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace sur les symptômes fondamentaux de l'autisme (Farmer *et al.*, 2013).

La pharmacorésistance pose tout d'abord un problème de définition quel que soit le domaine d'étude. Par exemple, les neurologues parlent d'épilepsie résistante en cas d'échec à deux traitements antiépileptiques bien conduits (Mann et Pons, 2008) et les diabétologues, d'hypertension artérielle résistante en cas de réponse insuffisante à trois agents antihypertenseurs (Scheen *et al.*, 2017) mais tous soulignent le manque de consensus dans les définitions. Le terme de résistance semble renvoyer à la probabilité de rémission après chaque ligne de traitement : que ce soit dans la dépression ou l'épilepsie, elle s'amenuise sous une troisième molécule (Kwan et Brodie, 2000 ; Warden *et al.*, 2007).

Dans chaque spécialité médicale, la pharmacorésistance apparaît être un problème majeur, associé à une augmentation de la morbidité, de la mortalité mais aussi à des difficultés d'intégration sociale et professionnelle. Outre l'impact personnel, le coût socio-économique est considérable (Mann et Pons, 2008 ; Johnston *et al.*, 2019 ; Kennedy *et al.*, 2013).

Les causes de la pharmacorésistance peuvent être multiples, pouvant impliquer aussi bien le médicament, la maladie, le médecin, que le patient (**Figure 1**) :

- L'observance ou des particularités pharmacocinétiques peuvent être les premières causes d'une pseudo-résistance. Dans ce cas, un suivi thérapeutique des médicaments (ou Therapeutic Drug Monitoring, TDM) peut être mené. Il s'agit de la quantification et de l'interprétation des concentrations plasmatiques des médicaments afin d'optimiser

la pharmacothérapie. Elle prend en compte les variabilités pharmacocinétiques individuelles (l'identification du profil métabolique des patients comme un profil de métaboliseur rapide ou lent du cytochrome P450) afin d'offrir une approche pharmacologique personnalisée. Des recommandations existent afin de guider le praticien dans le choix de la molécule ou du dosage à employer (Hiemke *et al.*, 2018).

- La maladie, elle-même, peut être particulièrement évolutive et sévère.
- Le médecin peut également être impliqué si le diagnostic initial est imprécis ou incorrect et que le traitement est tout simplement inadapté à la problématique. Une recherche phénotypique précise comme dans le cas de la dépression (identification des caractéristiques mixtes, mélancoliques ou d'une dépression bipolaire) est nécessaire pour ajuster le traitement. Ainsi, toute résistance doit faire remettre en cause le diagnostic initial. Un autre facteur relatif au médecin est ce qu'on appelle l'inertie clinique : les stratégies possibles sont différées de façon plus ou moins légitimes.

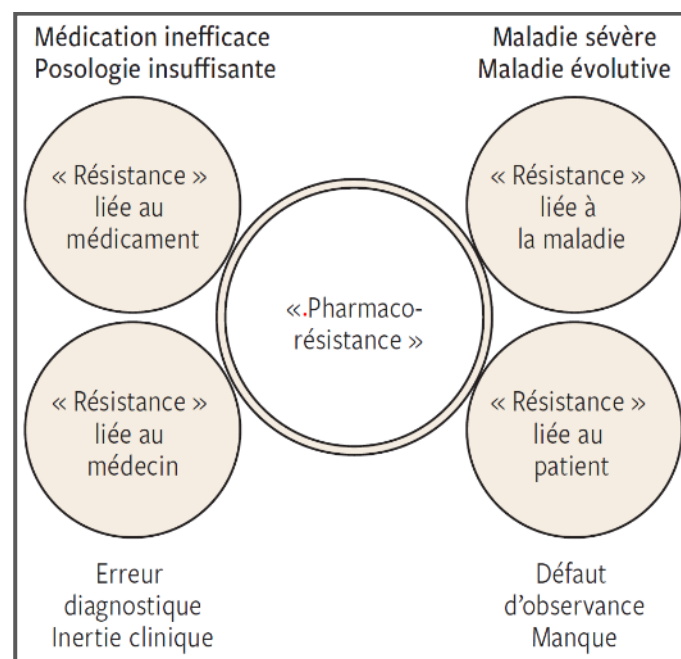


Figure 1 : Illustration des quatre composantes de la pharmacorésistance (Scheen, 2017)

Le concept de pharmacorésistance est donc un phénomène complexe qui englobe un ensemble de composantes qu'il convient d'appréhender systématiquement et de tenter de solutionner avant de conclure à une véritable résistance au traitement. Cette dernière serait de plus en plus

rare si la démarche thérapeutique est bien conduite en fonction d'un bon diagnostic (Scheen, 2017).

Nous avons voulu appliquer cette démarche à certains troubles fréquents que sont la dépression, la schizophrénie et l'autisme afin de déterminer des caractéristiques communes de la pharmacorésistance entre ces trois troubles et entrevoir des hypothèses explicatives qui nous permettraient de définir des algorithmes de soins plus précis.

1.2. Dans la dépression

1.2.1. Définition

La définition de la dépression pharmacorésistante (TRD, treatment-resistant depression) n'échappe pas à une certaine hétérogénéité. Les critères varient selon les études, que ce soit dans la terminologie employée (dépression difficile à traiter, résistante, réfractaire, etc.), que par la variabilité du nombre et du type d'essais d'antidépresseurs à considérer (Holtmann *et al.*, 2016).

Néanmoins, on retient de façon assez consensuelle qu'elle est caractérisée par une absence de rémission symptomatique après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, bien conduits en termes de posologie et de durée tout en s'assurant d'une observance de qualité (au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée) (Rush *et al.*, 2003). La posologie optimale tend à être définie comme la posologie maximale tolérée par le patient qui permettra d'assurer sa rémission, tout en respectant les recommandations de bonnes pratiques (Fava, 2003). La durée suffisante est la durée nécessaire pour constater l'absence de rémission et donc l'échec d'un traitement. D'une durée de 12 semaines pour optimiser les chances de rémission, certains auteurs considèrent une durée de six à dix semaines suffisante pour obtenir la rémission, voire quatre semaines pour l'observation d'une absence de réponse (Fava, 2003).

La fin de la résistance est définie par l'obtention d'une rémission symptomatique complète (Fava et Rush, 2006). La rémission est l'obtention d'un score inférieur ou égal à sept sur l'échelle de dépression de Hamilton-17 items (Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD (Hamilton, 1980)) ou inférieur ou égal à neuf sur l'échelle de Montgomery et Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS (Montgomery et Asberg, 1979)). Certains auteurs différencient rémission symptomatique et rémission fonctionnelle, cette dernière étant non

seulement marquée par l'amendement des symptômes dépressifs mais aussi par la reprise d'une activité professionnelle, sociale et familiale de qualité (Christensen *et al.*, 2017). La rémission fonctionnelle est donc l'objectif de plus haut niveau à atteindre dans la dépression.

La résistance peut ainsi varier de la non-réponse, définissant une résistance complète à une réponse partielle et donc une résistance partielle. La non-réponse est ainsi définie par une réduction de moins de 25% de l'intensité initiale évaluée à l'aide d'outils psychométriques comme la HAMD ou la MADRS, la réponse partielle par une réduction comprise entre 25% et 49% et la réponse par une réduction de plus de 50% de l'intensité initiale sans pour autant parvenir à la rémission complète (Fava et Davidson, 1996).

1.2.2. Classifications

Plusieurs auteurs ont proposé des méthodes de classification de la dépression pharmacorésistante, inspirées des classifications utilisées en oncologie. Cinq modèles sont actuellement proposés définissant chacun des lignes de traitement de complexité croissante, le stade de résistance ultime étant l'échec à l'électroconvulsivothérapie (ECT).

1.2.2.1. L'Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (cf. **Annexe 1**)

L'ATHF utilise une échelle en cinq points pour évaluer chaque essai d'antidépresseur (Sackeim, 2001). Elle a d'abord été utilisée dans les études sur les ECT pour tenter de prédire leur efficacité. Les scores de un ou deux s'appliquent à des essais « inadéquats », dans lesquels le traitement a été administré à dose ou durée insuffisantes. Les scores de trois et plus indiquent différents degrés de résistance au traitement. Pour les agents pharmacologiques, les essais avec des scores de quatre ou cinq se rapportent soit à l'utilisation d'un médicament à une dose supérieure à ce qui est habituellement prescrit (score de trois) soit à l'utilisation de stratégies d'augmentation spécifiques (par exemple, un antidépresseur associé au lithium). L'ATHF exige d'évaluer l'observance du patient tout comme la réponse clinique du patient. Elle évalue chaque antidépresseur séparément mais aussi les ECT et prend en compte les caractéristiques psychotiques de l'épisode dépressif caractérisé (EDC). Il existe une forme plus récente (ATHF-short form) intégrant les potentialisations par les antipsychotiques atypiques ou les techniques

de neurostimulation comme la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ou la stimulation du nerf vague (Sackeim *et al.*, 2019).

1.2.2.2. La Thase and Rush Staging Model (**Annexe 2**)

Thase et Rush ont proposé, en 1997, une autre méthode, la *Thase and Rush Staging Model* décrivant cinq niveaux croissants de résistance, avec une hiérarchisation des différents essais de traitement antidépresseur : niveau 1 : échec d'un premier traitement antidépresseur bien conduit ; niveau 2 : échec d'un deuxième traitement antidépresseur de classe différente ; niveau 3 : échec d'un tricyclique ; niveau 4 : échec d'un Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO) ; et enfin niveau 5 : échec d'une cure d'ECT bilatérale (Thase et Rush, 1997). Bien que très utilisée, cette classification reste néanmoins incomplète, ignorant un certain nombre de stratégies médicamenteuses devenues possibles, comme l'association *d'antidépresseurs ou celles relevant de la potentialisation des effets antidépresseurs par les sels de lithium*, les antipsychotiques atypiques ou encore le pramipexole, voire encore les psychothérapies (McIntyre *et al.*, 2014).

1.2.2.3. L'European Staging Model (**Annexe 3**)

L'*European Staging Model* définit la résistance comme l'échec à au moins deux essais d'antidépresseurs de classes différentes avec un degré d'intensité croissant selon la durée des essais (Souery *et al.*, 1999).

1.2.2.4. La Massachusetts General Hospital (**Annexe 4**)

La classification du *Massachusetts General Hospital*, quant à elle, utilise un système de pondération reposant sur le nombre d'essais médicamenteux, les différentes stratégies d'augmentation de dose, de potentialisation ou de combinaison essayées, voire le recours aux ECT, avec une valeur prédictive assez modérée (Fava, 2003).

1.2.2.5. La Maudsley Staging Model (**Annexe 5**)

Un outil multidimensionnel récent, le *Maudsley Staging Model*, semble, par contre, pouvoir prédire de manière plus fiable l'évolution ultérieure du trouble (Fekadu *et al.*, 2009 ; Fekadu *et al.*, 2018). Il est basé sur trois scores de sévérité (léger, moyen et sévère) évaluant : le tableau dépressif, la stratégie des traitements mis en œuvre et la qualité de la réponse clinique. Une version néerlandaise comprend également l'évaluation des répercussions fonctionnelles, de l'anxiété comorbide et des facteurs de stress psychosociaux dans la quantification de la pharmacorésistance (Peeters *et al.*, 2016).

Ainsi, il existe une évolution dans les modèles de dépression pharmacorésistante, allant de l'évaluation de la réponse à un seul antidépresseur à un modèle multidimensionnel qui prend en compte l'évolution du trouble dans sa durée et sa sévérité tout comme les différentes stratégies de potentialisation et de combinaison.

A noter le cas particulier de la dépression du trouble bipolaire pour laquelle ont été élaborées des classifications distinctes de la dépression résistante unipolaire, prenant en compte le manque d'efficacité des antidépresseurs et l'intérêt des antipsychotiques de seconde génération comme la quétiapine. Pacchiarotti *et al.* (2009) proposent ainsi de définir la dépression bipolaire résistante (TRBD) par l'absence de rémission sous lithium à dose efficace (0,8 mEq/L) associée à la lamotrigine (50 à 200 mg par jour) ou à une pleine dose de quétiapine en monothérapie (300 à 600mg/jour). Plus récemment, cette définition a été enrichie en faisant l'apparaître l'association olanzapine (10 à 20mg/jour) et fluoxétine (20 à 60 mg/jour) et la lurasidone (37 à 148 mg/jour) (Hidalgo-Mazzei *et al.*, 2019).

1.2.3. Epidémiologie

Le trouble dépressif caractérisé (EDC) est actuellement la première cause de morbidité et d'incapacité dans le monde. Selon les dernières estimations de 2015 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 322 millions de personnes dans le monde sont touchées par ce trouble, et cela, sans compter les dépressions bipolaires (WHO, 2017). On note une augmentation de plus de 18,4% de 2005 à 2015 (GBD 2015).

En 2010, le baromètre santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) estime, qu'en France, la prévalence annuelle de l'EDC est de 7,5% parmi les 15-85 ans, avec une prévalence environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes

(INPES, 2010). En 2005, sa prévalence vie entière est de 17,8% (INPES, 2009). Bien que la définition de la dépression pharmacorésistante ne soit pas univoque, on estime qu'elle représente 20 à 30% des dépressions (Fekadu *et al.*, 2009).

La principale complication de la dépression reste le décès par suicide, avec près de 800 000 morts par an dans le monde (WHO, 2017). Chaque année en France, près de 11000 personnes souffrant de dépression décèdent par suicide et le nombre de tentatives est estimé à 200 000 (Perquier *et al.*, 2017). Environ 30% des patients avec une TRD font une tentative de suicide au cours de leur vie (Hantouche *et al.*, 2010), soit au moins deux fois plus que les patients déprimés non-pharmacorésistants (Bernal *et al.*, 2007, Chen and Dilsaver, 1996).

1.2.4. Retentissement fonctionnel et économique

La dépression représente un lourd fardeau médico-économique, se situant au 2^{ème} rang mondial pour les années passées en invalidité. Près de la moitié des congés de maladie chroniques seraient imputables à la dépression et à l'anxiété et au niveau de l'Union Européenne (UE), le coût annuel de ces troubles s'élève à près de 170 milliards d'euros. La dépression génère davantage de jours d'incapacité que la dépendance à l'alcool, les affections cardiaques ou le diabète, ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique (Alonso *et al.*, 2004).

Les dépressions résistantes pourraient constituer une part importante du poids de la maladie, à travers d'une part, les dépressions ne répondant pas aux antidépresseurs et évoluant vers la chronicité et d'autre part, les situations de réponse partielle. La pharmacorésistance est associée à une altération plus importante de la qualité de vie des patients, une plus grande mortalité et un plus grand risque de rechute comparativement aux patients non-résistants (Fekadu *et al.*, 2009). De plus, elle serait responsable d'un surcoût au niveau des soins médicaux avec plus d'hospitalisations (Johnston *et al.*, 2019).

1.2.5. Les facteurs de résistance

Les facteurs associés à la dépression résistante sont nombreux, avec des données de la littérature disparates sur le sujet, en partie dû au manque d'homogénéité dans la définition de la résistance. Les principaux facteurs cliniques exposant à la résistance peuvent être résumés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de résistance dans la dépression (Holtzmann *et al.*, 2016 ; Bennabi *et al.*, 2015)

Comorbidités psychiatriques	Troubles anxieux TOC Syndrome de stress post-traumatique Troubles des conduites alimentaires Troubles de personnalité (dépendant) Addictions
Facteur socio-démographiques	Sexe féminin Age du 1 ^{er} épisode <30 ou >60 ans Statut marital : veuf, divorcé, séparé Précarité sociale Bas niveau de scolarisation, d'éducation
Caractéristiques de l'épisode dépressif	Antécédents familiaux de dépression Sévérité, caractéristiques mélancoliques, symptômes psychotiques Délai élevé d'instauration du traitement Nombre élevé d'épisodes antérieurs, nombre élevé de traitements tentés pour l'épisode
Les facteurs psychologiques	Evènements de vie négatifs Dysfonction de la sphère professionnelle et familiale
Les comorbidités somatiques	<i>Endocriniennes</i> : dysthyroïdies, hyperparathyroïdie, diabète, affections surrénaliennes <i>Cardio-respiratoires</i> : syndrome d'apnée du sommeil, maladies coronariennes, hypertension artérielle, bronchopneumopathies chroniques obstructives <i>Métaboliques</i> : carences en vitamine D, B12, acide folique <i>Neurologiques</i> : maladie de Parkinson, sclérose en plaques, maladies neurodégénératives <i>Néoplasiques</i> : pancréas, poumon... <i>Douleurs chroniques</i>

1.2.5.1. L'existence d'un autre trouble psychiatrique

Ils favorisent le développement d'une dépression résistante. C'est notamment le cas des troubles anxieux (trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble anxieux généralisé), du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble stress post-traumatique, des troubles de conduites alimentaires et des abus de substances (Rush *et al.*, 2006).

L'existence d'un trouble de la personnalité, comme la personnalité dépendante, semble également influencer la réponse au traitement (Grote et Frank, 2003).

1.2.5.2. Les facteurs socio-démographiques

Plusieurs facteurs socio-démographiques ont été associés à la résistance, tels que l'âge de survenue du premier épisode, et notamment un début précoce chez les femmes, ou la survenue du premier épisode après 60 ans, le faible niveau socio-économique et les situations d'exclusion sociale (Thase *et al.*, 1996).

Par ailleurs, l'existence d'une vulnérabilité familiale aux troubles de l'humeur a été également rapportée comme exposant à un risque accru de résistance aux antidépresseurs (Souery *et al.*, 1999).

1.2.5.3. Les caractéristiques de l'épisode dépressif

Il semble que le délai d'instauration du traitement et la durée même de l'épisode en cours aient un impact. Ainsi, une dépression traitée tardivement, ou évoluant sans rémission symptomatique depuis plus de deux ans apparaît de mauvais pronostic (Aan het Rot *et al.*, 2009). La présence de symptômes psychotiques apparaît également être un facteur de résistance au traitement antidépresseur.

1.2.5.4. Les facteurs psychologiques

Parallèlement, il semble important de repérer l'exposition répétée ou chronique à des stress, sociaux ou familiaux, qui peuvent pérenniser la dépression et l'absence de réponse favorable aux traitements.

1.2.5.5. Les comorbidités somatiques

L'existence d'une pathologie somatique associée au trouble dépressif concernerait 25% des patients hospitalisés en médecine somatique et est responsable d'une résistance croisée entre les deux pathologies (Holtzmann *et al.*, 2016). Nous pouvons citer les pathologies endocriniennes comme les hypothyroïdies ou les insuffisances surrénaliennes qui peuvent être à l'origine de symptômes dépressifs. D'autres affections somatiques peuvent aussi constituer des facteurs de risque comme les douleurs chroniques, les pathologies néoplasiques et les affections neurologiques dont la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque ou les démences débutantes.

1.2.5.6. Les facteurs pharmacocinétiques

Les variations génétiques des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (c'est-à-dire la pharmacogénomique) pourraient contribuer à la résistance au traitement dans la dépression uni et bipolaire (Porcelli *et al.*, 2012). Plusieurs études ont montré une amélioration des taux de réponse aux antidépresseurs associée à l'utilisation de tests pharmacogénomiques en milieu clinique par rapport à une pratique dite courante (Altar *et al.*, 2015). Ces études ont utilisé des approches génétiques combinées, utilisant des kits de détection des single nucleotide polymorphisms (SNPs) des gènes codant pour les cytochromes P450 mais également des protéines impliquées dans la réponse aux traitements. Une méta-analyse de quatre essais contrôlés randomisés et de deux essais ouverts a montré les mêmes résultats avec un risque relatif de 1,36 pour la réponse au traitement et de 1,74 pour la rémission (Rosenblat *et al.*, 2018).

1.2.5.7. Les facteurs pharmacodynamiques

- Le système sérotoninergique :

Une hypothèse majeure expliquant l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est que la dépression résulterait en un déficit de la sérotonine (Mann *et al.*, 1996). Néanmoins, cette hypothèse reste imparfaite puisqu'elle n'explique pas que moins de 50% des patients soient en rémission après deux essais de traitement par ISRS (Trivedi *et al.*, 2006). Aussi, certains auteurs comme Coplan *et al.* (2014) ont davantage conceptualisé la TRD

comme le résultat d'une hyperactivité des auto-récepteurs 5-HT1A du raphé dorsal (conduisant à un rétrocontrôle négatif de la transmission sérotoninergique) et à un déficit sérotoninergique en post-synaptique (avec une diminution des projections fronto-limbiques et des effets neurotrophiques).

Cette répartition aberrante de la sérotonine, chez les TRD, pourrait être médiée par des anomalies fonctionnelles des auto-récepteurs 5-HT1A mais aussi du transporteur de la sérotonine (SERT), comme l'ont suggéré plusieurs études par tomographie par émission de positons (TEP) (Miller *et al.*, 2013 ; Spies *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2016). La plupart de ces études ont révélé une réduction des taux initiaux de SERT et une élévation du taux d'hétéro-récepteurs 5-HT1A chez les patients TRD (résultats dépendants de la méthodologie du TEP pour les 5-HT1A) ; les patients non en rémission avaient une liaison plus faible aux autorécepteurs 5-HT1A dans les noyaux sérotoninergiques du raphé (Miller *et al.*, 2013), ainsi qu'un niveau de SERT inférieur (Miller *et al.*, 2008).

C'est le gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4) qui code pour SERT, une protéine essentielle à la régulation de la recapture de la sérotonine dans le cerveau (Lesch *et al.*, 1995). Un polymorphisme de la région promotrice de SCL6A4, appelée 5-HTTLPR, consiste en un nombre variable de répétitions en tandem. Il existe deux allèles fonctionnellement différents à 5-HTTLPR, l'allèle court (« s ») et l'allèle long (« l »). L'allèle « s » est associé à une réduction de la transcription et de la capacité fonctionnelle du transporteur de la sérotonine (Lesch *et al.*, 1995). Une réponse supérieure aux ISRS chez les patients déprimés porteurs de l'allèle long versus allèle court a été rapportée (Gressier *et al.*, 2009 ; Min *et al.*, 2009 ; Illi *et al.*, 2011), bien que certaines études n'aient pas montré d'effets alléliques (Lewis *et al.*, 2011). On pourrait penser que la présence d'un allèle court, en autres, est associée, chez les TRD, à une incapacité du transporteur de la sérotonine à faire face à un excès de sérotonine synaptique dans la région du raphé somatodendritique, même si cela reste hypothétique.

En ce qui concerne le gène du récepteur 5-HT1A, des modifications de la transcription ont été observées dans la dépression sous l'effet de facteurs tels que les glucocorticoïdes ou le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (Celada *et al.*, 2013). De plus, la présence du polymorphisme C(-1019)G dans la région promotrice du gène 5-HT1A entraîne une expression plus élevée du récepteur 5-HT1A, ce qui pourrait expliquer en partie l'échec de la réponse aux antidépresseurs en raison d'une surexpression de l'autorécepteur 5-HT1A. (Celada *et al.*, 2013). Pour qu'une réponse antidépressive apparaisse, il semble nécessaire qu'une « down-modulation » suffisante des autorécepteurs 5-HT1A se fasse (Bose *et al.*, 2011).

Enfin, d'autres mécanismes pourraient contribuer à inhiber la transmission sérotoninergique au niveau du raphé dorsal en augmentant la concentration de sérotonine au niveau des autorécepteurs 5-HT_{1A} comme le glutamate, la noradrénaline et l'histamine qui sont activés par le stress, mais aussi des facteurs cliniques comme des traumatismes infantiles ou un trouble bipolaire comorbide (Coplan *et al.*, 2018). (**Figure 2**).

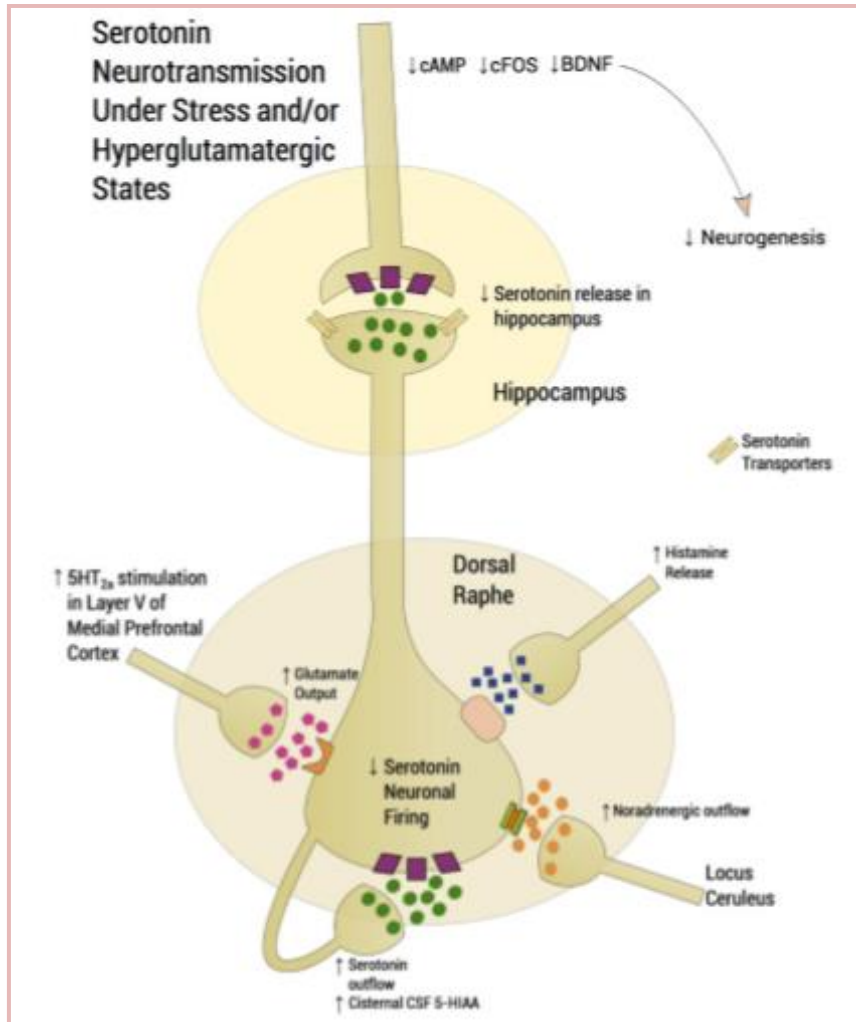


Figure 2 : Schématisation de la transmission sérotoninergique chez les patients TRD sous l'effet d'une stimulation glutamatergique, avec les effets inhibiteurs histaminergiques et noradrénergiques (Copla et al., 2018)

Cette hypothèse sérotoninergique dans la TRD ouvre la voie à de nombreuses applications pharmacologiques comme l'utilisation de molécules antagonistes des auto-récepteurs 5-HT_{1A} et agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques, de la lamotrigine comme modulateur de

la voie glutamatergique ou encore de l'aripiprazole comme agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A. (Samuels *et al.*, 2016)

- Le système histaminergique :

En tant que neurotransmetteur ou neuromodulateur, l'histamine joue divers rôles physiologiques dans les fonctions cérébrales. Elle est augmentée par le stress aigu et notamment dans le diencephale (Ito, 2000). L'histamine a montré qu'elle pouvait également augmenter la réponse au stress des rongeurs (Cote et Yasumura, 1975). En effet, elle exercerait un effet inhibiteur sur la transmission sérotoninergique par le biais des récepteurs histaminergiques H1 (Brown *et al.*, 2002) (**Figure 2**).

Ainsi, la quétiapine, et en particulier son principal métabolite, la N-désalkyl-quétiapine (NQuet), sont des inhibiteurs très puissants du récepteur H1 (Nikisch *et al.*, 2010) et pourraient faciliter une augmentation de la neurotransmission de la sérotonine via un antagonisme histaminergique en cas de TRD (McIntyre *et al.*, 2009).

- La voie du GABA (acide γ -aminobutyrique) /glutamate :

A côté de l'hypothèse « monoaminergique » de la dépression, le glutamate est apparu comme un agent primordial dans la physiopathologie de la dépression et la réponse au traitement (Mathews *et al.*, 2012). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur chez les mammifères et il joue un rôle central dans les processus mnésiques, la plasticité synaptique ainsi que la régulation émotionnelle (Machado-Vieira *et al.*, 2012). La transmission glutamatergique se fait par des récepteurs métabotropiques et ionotropiques. Le récepteur glutamatergique métabotropique (mGluR) comprend trois types, avec huit sous-types identifiés, alors que la famille des récepteurs ionotropiques regroupe les récepteurs AMPA (acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique), NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et kaïnate (Nakanishi, 1992). Les récepteurs ionotropiques transmettent un signal excitateur rapide alors que les récepteurs métabotropiques sont couplés à des protéines G et font intervenir des seconds messagers (Kew and Kemp, 2005).

En pharmacogénétique, un polymorphisme fonctionnel du gène GRIN2B, codant pour la sous-unité 2B du récepteur NMDA, a été associé à un risque de résistance dans la dépression (Zhang

et al., 2014). Par ailleurs, des concentrations accrues de glutamate et glutamine ont été retrouvées dans le cortex occipital de patients déprimés alors que ces mêmes neurotransmetteurs étaient diminués dans le cortex préfrontal (Hasler *et al.*, 2007). De même, une répartition anormale glutamate/glutamine/GABA a été mise en évidence chez des patients TRD, avec un ratio élevé de glutamate/GABA au niveau du cortex occipital et du cortex cingulaire antérieur suggérant une accumulation de glutamate extracellulaire et une diminution de la libération synaptique de glutamate conduisant à une réduction corticale du GABA (Sanacora *et al.*, 2003 ; Prince *et al.*, 2009). Ces données sont en accord avec des études réalisées en post-mortem chez l'homme, montrant des modifications de l'expression des récepteurs glutamatergiques (Gibbons *et al.*, 2012). Des anomalies de la voie glutamatergique peuvent contribuer à réduire la neuroplasticité et à des anomalies structurelles telles qu'elles peuvent être observées dans le cerveau de patients déprimés ou dans celui d'animaux exposés à des stress chroniques et ainsi participer à la physiopathologie de la dépression (Kim and Na, 2016). D'autres phénomènes seraient impliqués et renforceraient ces effets délétères, comme l'activation de la microglie, des processus inflammatoires ou l'activation des récepteurs glucocorticoïdes (Kim and Na, 2016).

Dans des études pré-cliniques chez l'animal, des interactions ont été observées entre des traitements par ISRS ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) et différents antagonistes des récepteurs NMDA suggérant que les modulateurs de la voie glutamatergique pouvaient augmenter l'efficacité des antidépresseurs monoaminergiques (Ates-Alagos et Adejare, 2013), ce qui a été confirmé en clinique (Jaso *et al.*, 2017).

En bloquant les récepteurs NMDA des interneurons inhibiteurs GABAergiques, la kétamine est supposée entraîner une augmentation rapide et transitoire du glutamate extracellulaire dans le cortex préfrontal (Duman, 2013) (**Figure 3**). L'activation des récepteurs AMPA entraînerait ensuite une dépolarisation des neurones post-synaptiques, conduisant à une activation des canaux calcium voltage-dépendant et à un relargage du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Le BDNF activerait ensuite la voie de mTOR (mammalian target of rapamycin), impliquée dans la plasticité synaptique (Duman, 2013 ; Machado-Vieira *et al.*, 2017), voie qui s'est révélée dysfonctionnelle dans le cortex préfrontal des patients TRD (Jernigan *et al.*, 2011).

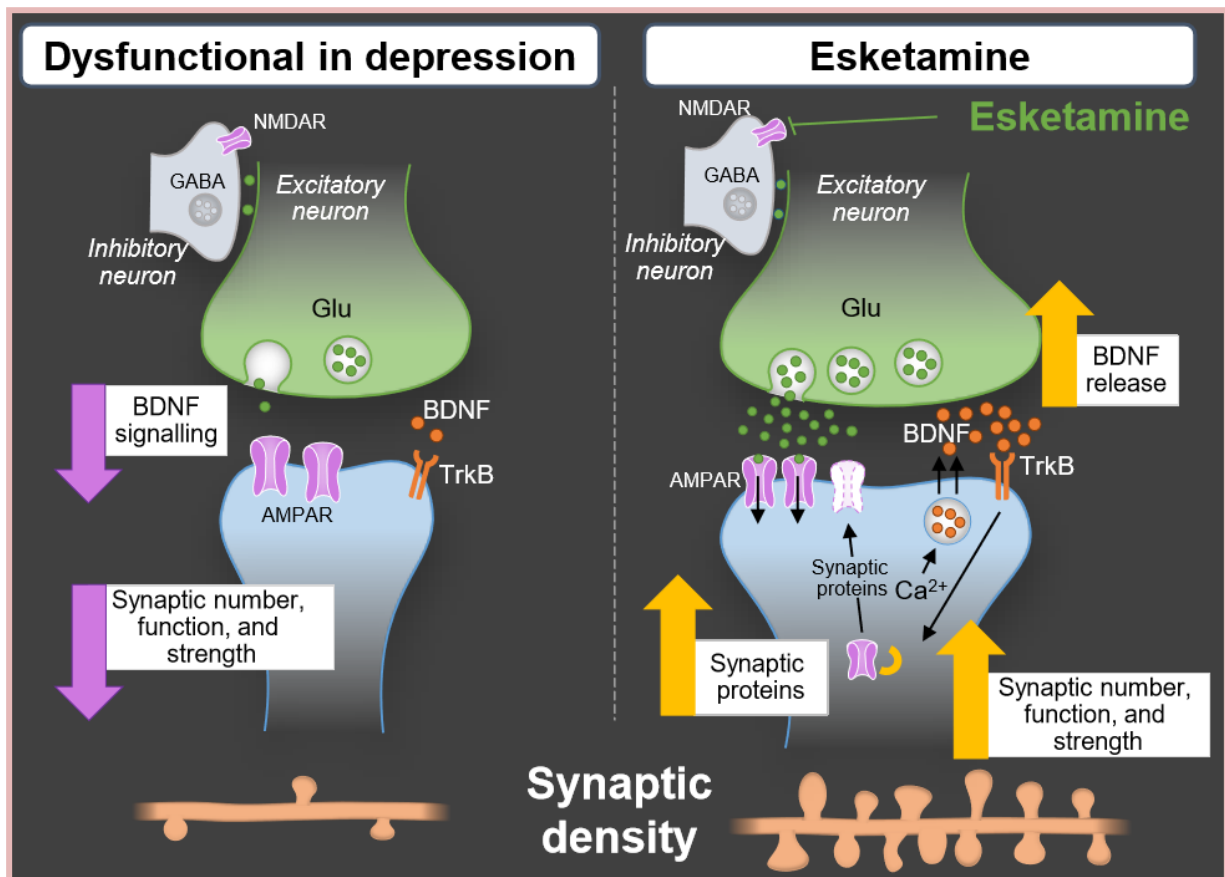


Figure 3 : Schématisation du mécanisme d'action supposé de l'eskétagamine (Duman, 2013) ; TrkB, tropomyosin-related kinase B

- La voie du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) :

Il est de plus en plus admis que le dysfonctionnement synaptique constitue un élément central dans la physiopathologie de la dépression (Calabrese *et al.*, 2016). Des anomalies structurelles comme une réduction de la taille des neurones, du nombre d'épines dendritiques ou de l'arborisation dendritique ont ainsi été retrouvées dans le cortex préfrontal et l'hippocampe des patients déprimés (Stockmeier *et al.*, 2004 ; Duman et Aghajanian, 2012). Un lien existe d'ailleurs entre traumatismes infantiles et anomalies structurelles cérébrales (Duman et Duman, 2015), suggérant peut-être que c'est par ce biais que les traumatismes infantiles constituent un facteur de résistance dans la dépression. De plus, ces anomalies structurelles peuvent être mises en lien avec des anomalies des gènes codant pour les protéines impliquées dans le fonctionnement synaptique (Kang *et al.*, 2012).

Parmi les différents mécanismes qui peuvent contribuer aux anomalies structurelles et dysfonctionnements synaptiques dans la dépression, le BDNF apparaît avoir un rôle important (Caraci *et al.*, 2018). Il s'agit d'un facteur de croissance sécrétoire qui favorise la prolifération et la survie neuronale, la plasticité synaptique et la potentialisation à long terme du système nerveux central (Bocchio-Chiavetto *et al.*, 2010). La littérature a confirmé la diminution de la concentration du transcrit du BDNF dans certaines régions cérébrales de patients déprimés comme l'hippocampe ou encore en périphérique, avec une réversibilité sous antidépresseurs en lien avec l'amélioration clinique (Deltheil *et al.*, 2008 ; Sen *et al.*, 2008 ; Shimizu *et al.*, 2003 ; Reinhart *et al.*, 2015). De plus, comme le taux de BDNF pré-traitement a été corrélé avec la réponse aux antidépresseurs, l'expression des neurotrophines pourraient être un facteur de prédiction de réponse aux antidépresseurs (Cattaneo *et al.*, 2013).

Chez les patients TRD, des anomalies de la voie du BDNF ont aussi été retrouvées à travers une diminution de l'expression du gène du BDNF au niveau sanguin, et de façon plus importante que chez les patients déprimés répondeurs au traitement (Hong *et al.*, 2014). Quant au polymorphisme du BDNF G196A (Val66Met), largement exploré pour son rôle potentiellement délétère dans la libération du BDNF, il est inconstamment associé à la TRD (Antilla *et al.*, 2017 ; Li *et al.*, 2013) suggérant le rôle d'autres facteurs comme l'âge, le sexe, les particularités ethniques, les facteurs environnementaux ou les interactions gènes-gènes dans son expression (Tsai, 2018). Par ailleurs, la réponse aux ECT ou à la kétamine s'accompagne de façon inconstante d'une élévation du taux périphérique de BDNF (Haile *et al.*, 2014 ; Allen *et al.*, 2015 ; Rapinesi *et al.*, 2015). Ainsi, la voie du BDNF serait impliquée dans la physiopathologie de la dépression et peut-être encore davantage chez les patients TRD, ce qui pourrait justifier, dans la TRD, d'utiliser des agents ciblant spécifiquement la voie du BDNF. On peut citer les travaux s'intéressant aux effets des agonistes du récepteur TrkB (tropomyosin receptor kinase B) sur l'activation de la voie du BDNF au niveau de l'hippocampe et des antagonistes du TRkB permettant de réduire l'activité du BDNF au niveau du noyau accumbens et ainsi rétablir un déséquilibre observé dans la dépression (Wook Koo *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2016).

- La voie hypothalamo- hypophyso-surrénalienne :

L'hypothèse a été faite, dans la dépression, que des taux élevés de cortisol ainsi que l'activation du système inflammatoire pouvait entraîner une « résistance des récepteurs glucocorticoïdes » (Caraci *et al.*, 2018). Cette dysfonction des récepteurs glucocorticoïdes (RG) entraînerait une diminution du rétrocontrôle négatif qu'ils peuvent exercer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et ainsi conduirait à des taux élevés de cortisol (de Kloet *et al.*, 2005 ; Maes *et al.*, 2016 ; Pariante, 2017). Cette résistance des RG serait d'autant plus présente chez les patients TRD (Bauer *et al.*, 2003) chez qui on observe un déséquilibre de l'axe HHS avec cette résistance des RG et une hypersensibilité des récepteurs minéralocorticoïdes (Juruena *et al.*, 2013).

Différentes hypothèses ont également été formulées pour expliquer les liens entre ce déséquilibre de l'axe HHS, l'hypercortisolémie et la physiopathologie de la TRD :

- Le cortisol augmenterait l'activité du tryptophan 2,3 dioxygénase (TDO) entraînant une réduction du tryptophan et ainsi des taux de sérotonine.
- L'hypercortisolémie pourrait également réduire la neurogénèse dans le gyrus denté de l'hippocampe (Krishnan et Nestler, 2008) et conduire aux anomalies structurelles déjà citées comme la réduction des dendrites apicales de l'hippocampe (McLaughlin *et al.*, 2007). Les glucocorticoïdes favorisent notamment l'expression de Dickkopf-1 (Dkk-1), un inhibiteur de la voie de signalisation Wnt qui a un rôle important dans la différenciation des cellules, dans les neurones hippocampiques (Matrisciano *et al.*, 2011).

De ces hypothèses a émergé l'idée que prévenir l'hypercortisolémie pouvait constituer une nouvelle stratégie pharmacologique dans la dépression et en particulier pour la TRD (Henter *et al.*, 2017). La mifepristone (RU486), un antagoniste des récepteurs de la progestérone, a montré des résultats dans la dépression avec caractéristiques psychotiques où les taux de cortisol seraient particulièrement élevés (Blasey *et al.*, 2011 ; Belanoff *et al.*, 2002). Elle a également une amélioration des performances cognitives (mémoire de travail) dans la dépression du bipolaire, sans amélioration toutefois sur la thymie par rapport au placebo, en améliorant la réponse de l'axe HHP (Watson *et al.*, 2012). (La métyrapone (Métopirone®), un inhibiteur de la 11 β hydroxylase qui peut être utilisé dans le syndrome de Cushing, pourrait également être utilisée dans la TRD en association avec un antidépresseur pour accélérer son délai d'action (Jahn *et al.*, 2004).

- La voie inflammatoire :

Les processus inflammatoires et la dysrégulation du système immunitaire ont montré qu'ils pouvaient intervenir dans la physiopathologie de la dépression et contribuer à la résistance au traitement (Pariante *et al.*, 2017 ; Caraci *et al.*, 2018). Ces processus seraient en lien avec les anomalies de l'axe HHS (Pariante *et al.*, 2017). De récentes méta-analyses ont trouvé que les marqueurs de l'inflammation qui étaient le plus constamment associés à la dépression de façon longitudinale étaient la C-Reactive Protein (CRP) et l'interleukine-6 (Il-6) (Valkanova *et al.*, 2013 ; Smith *et al.*, 2018) et des marqueurs d'activation de la microglie (Setiawan *et al.*, 2015). Une corrélation positive entre la sévérité de la dépression et de l'inflammation a été mise en évidence et les cytokines pro-inflammatoires pourraient interférer avec plusieurs mécanismes physiopathologiques de la dépression (Maes *et al.*, 2016) :

- L'interféron γ et le tumor necrosis factor- α (TNF- α) favorisent l'expression de l'indoleamine 2,3-dioxygénase qui est une enzyme permettant la dégradation du tryptophane par la voie de la kynurénine (Campbell *et al.*, 2014).
- Si cela ne s'accompagne pas forcément d'une diminution des concentrations cérébrales de tryptophane, l'activation de l'indoleamine 2,3-dioxygénase et du TDO entraîne une production de neurotoxines (3-hydroxykinurenine et acide quinolinique) qui peuvent contribuer à la physiopathologie de la dépression via l'activation des récepteurs NMDA (Bay-Richter *et al.*, 2015 ; Remus et Dantzer, 2016).

Ainsi, les cytokines inflammatoires peuvent influencer la voie glutamatergique et inflammation et augmentation du glutamate sont corrélées dans le cortex cingulaire antérieur dorsal et les ganglions de la base des patients déprimés et seraient associées à l'anhédonie et au ralentissement psychomoteur (Harron et Miller, 2017). En effet, l'activation du système immunitaire et la neuro-inflammation participeraient à un déficit dopaminergique mésolimbique et ce phénomène, combiné à une dysrégulation du glutamate au niveau préfrontal conduiraient à l'anhédonie, la perte de motivation, l'asthénie, le ralentissement psychomoteur et les déficits cognitifs (Eisenberger *et al.*, 2010 ; Leggio *et al.*, 2013 ; Pan *et al.*, 2017).

Les patients TRD ont montré des marqueurs de l'inflammation plus élevés que chez les répondeurs en ce qui concerne notamment l'interleukine-1, le macrophage inhibiting factor (MIF) et le TNF- α (Cattaneo *et al.*, 2013 ; Strawbridge *et al.*, 2015). Leurs taux initiaux seraient capables de prédire environ 50% de la variance de la réponse aux antidépresseurs (Cattaneo *et al.*, 2013). Et le lien entre inflammation et TRD serait encore plus pertinent pour les dépressions

du sujet âgé (Alexopoulos et Morimoto, 2011) ou les dépressions dites vasculaires chez qui ont été retrouvés des taux élevés d'Il-1 β , Il-8 et Il-6 (Taylor *et al.*, 2013). Par ailleurs, les patients non-répondeurs aux traitements ont montré des taux initiaux de cytokines anti-inflammatoires comme le TGF- β 1 (transforming growth factor) plus bas que chez les patients répondeurs (Musil *et al.*, 2011). Les déficits en TGF- β 1 sont retrouvés à la fois chez les patients déprimés et ceux montrant des altérations cognitives (Caraci *et al.*, 2012) et il a été montré que les patients déprimés avec des troubles cognitifs répondaient moins bien aux antidépresseurs (Silverstein et Patel, 2011). Ainsi, l'hypothèse qui a été faite est que le déficit en TGF- β 1 peut contribuer à la pharmacorésistance chez les patients âgés souffrant de dépression par le biais de l'accumulation de plaques bêta-amyloïdes et que ces formes de dépression du sujet âgée avec troubles cognitifs et résistance aux traitements pourraient être des formes inaugurales de la Maladie d'Alzheimer (Li *et al.*, 2017).

Par ailleurs, il est possible de détecter l'activation de la microglie en marquant la protéine translocatrice (TSPO) en tomographie par émission de positons (TEP). Cette activité a été corrélée positivement avec la durée de la dépression et le temps passé sans traitement et négativement corrélée avec un traitement par ISRS (Setiawan *et al.*, 2015). Les patients déprimés TSPO-positifs pourraient ainsi représenter un sous-type de patients plus sensibles aux traitements ciblant la neuro-inflammation.

1.2.5.8. Les facteurs anatomo-fonctionnels

Comme déjà évoqué, plusieurs études ont suggéré que les volumes de l'hippocampe étaient liés à la réponse et à la rémission au traitement antidépresseur (McQueen *et al.*, 2008 ; Phillips *et al.*, 2015). Un volume initial réduit serait associé à une moindre réponse (Fu *et al.*, 2013) et ce volume serait augmenté après une cure d'ECT (Gryglewski *et al.*, 2019 ; Yroni *et al.*, 2019) même si la corrélation avec l'amélioration clinique n'a pas été confirmée (Oltedal *et al.*, 2018).

La plus grande étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) menée à ce jour sur des patients atteints de dépression a permis de distinguer quatre sous-types neurophysiologiques de dépression basés sur les schémas de connectivité différents dans les régions limbiques et fronto-striatales. Même si ces sous-types de dépression ne peuvent pas être distingués par ces caractéristiques cliniques communes, elles pourraient permettre de prédire la réponse à des traitements comme la rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétitive)

(Drysdale *et al.*, 2017). D'autres études d'IRMf de repos ont révélé que l'activité du cortex cingulaire antérieur pouvait prédire la réponse au traitement (Dunlop *et al.*, 2017), constat corroboré par une étude électroencéphalographique (Pizzagalli *et al.*, 2018) ainsi qu'une méta-analyse (Fu *et al.*, 2013). Des études en 18-FDG TEP (tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose) vont dans le même sens que les études d'IRMf à savoir que le métabolisme du glucose dans différentes régions cérébrales peut être affecté différemment selon le type de traitement utilisé (Kennedy *et al.*, 2017) (**Figure 4**).

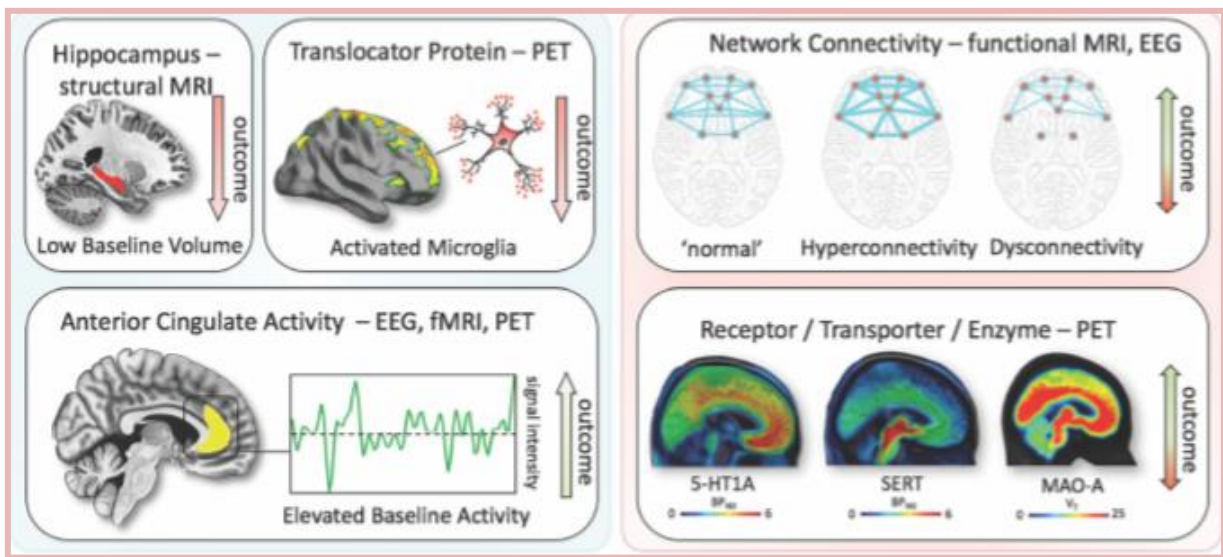


Figure 4 : Schématisation des résultats trouvés en neuroimagerie et leurs liens avec la réponse au traitement (résultats d'imagerie présentant des relations unidirectionnelles dans la dépression (à gauche) comparés aux résultats bidirectionnels (à droite)) (Kraus *et al.*, 2019).

L'ensemble des anomalies cérébrales lié à la TRD peut être récapitulé dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Tableau 2 : Anomalies cérébrales liées à la TRD

Anomalies structurelles
Diminution du volume hippocampique
Anomalies fonctionnelles
Diminution de l'activité du cortex cingulaire antérieur
Activation de la microglie
Diminution du SERT et augmentation des hétéro-récepteurs (et autorécepteurs ?) 5-HT1A
Anomalies moléculaires
Ratio élevé de glutamate/GABA au niveau du cortex occipital et du cortex cingulaire antérieur
Diminution de la concentration plasmatique du BDNF
Dysfonction des récepteurs glucocorticoïdes avec hypercortisolémie et notamment au niveau de l'hippocampe
Taux élevés d'interleukine-1, du macrophage inhibiting factor (MIF) et du TNF- α
Diminution des cytokines anti-inflammatoires TGF- β 1

Bien qu'il n'existe pas de définition univoque, il est communément admis qu'une réponse partielle à deux ou plus traitements antidépresseurs de mode d'action différents signe une dépression pharmacorésistante. Compte-tenu de ses répercussions socioéconomiques, il semble important de parfaitement caractériser la dépression résistante afin de pouvoir éliminer une pseudorésistance et de rechercher les facteurs de résistance qu'ils soient cliniques ou biologiques. Ces facteurs biologiques regroupent différents mécanismes comme des altérations de la voie sérotoninergique, de la voie glutamatergique, des anomalies structurelles cérébrales ou concernant la neuroplasticité, des processus inflammatoires ou encore une dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ces différentes voies peuvent chacune participer à la physiopathologie de la dépression mais elles peuvent aussi contribuer aux différentes dimensions observées comme l'asthénie, l'anhédonie ou les caractéristiques psychotiques. En identifiant mieux les différents phénotypes dépressifs, il sera peut-être possible de proposer des traitements personnalisés et ainsi de parvenir à une rémission complète, c'est à dire une rémission fonctionnelle.

1.3. Dans la schizophrénie

1.3.1. Définitions

1.3.1.1. La résistance

La description faite par Kraepelin de la *dementia praecox* laisse d'emblée augurer l'incurabilité du trouble. Il n'est pas considéré, dès l'origine de la maladie que M. Bleuler nommera schizophrénie, la possibilité d'une évolution vers la guérison. Le concept de résistance est ainsi placé au cœur de la schizophrénie (Nguimfack, 2003). La découverte des neuroleptiques va permettre dès 1952 de changer le traitement de la schizophrénie et l'aperçu de la notion de résistance (Delay *et al.*, 1952). Chez un certain nombre de patients, les neuroleptiques vont juguler les troubles du comportement et les idées délirantes et leur permettre de sortir de l'asile. Néanmoins, Deniker et Ginestet vont souligner en 1973 la nécessité de disposer d'agents anti-hallucinatoires plus puissants que l'halopéridol (Deniker and Ginestet, 1973). Quatre années plus tard, Lôo et Zarifian développeront la notion de résistance thérapeutique (Lôo and Zarifian, 1977). De la recherche pharmacologique aura brièvement émergé la clozapine vers les années 1970, efficace mais vite abandonnée du fait de l'apparition de 16 cas d'agranulocytose mortels en Finlande. Elle va réapparaître comme un outil majeur dans l'indication de la schizophrénie dite résistante (Pere *et al.*, 1992).

La définition de la résistance doit prendre en compte un certain nombre de paramètres :

- L'évolution au cours du temps : une résistance au traitement peut être caractérisée par une absence de réponse aux antipsychotiques dès la première décompensation psychotique (*résistance primaire*) ou plus tard, après avoir initialement répondu à un antipsychotique (*résistance secondaire ou acquise*). La question se pose si cette différence repose sur les mêmes bases physiopathologiques. Ainsi, il a pu être proposé que les résistances primaires seraient plutôt d'origine génétique alors que les résistances secondaires rendraient compte d'un processus neurodégénératif ou d'une hypersensibilité dopaminergique (de Nayer *et al.*, 2014).
- La « pseudo-résistance » liée à une prise irrégulière de traitements, à des arrêts complets ou partiels voire à des facteurs pharmacocinétiques.

C'est dans l'étude de référence sur la clozapine que Kane définit les critères de résistance en 1988 (Kane *et al.*, 1988) :

- Absence d'amélioration symptomatique significative, se traduisant par une baisse du score de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962) de 20% au cours des cinq dernières années d'évolution, malgré trois séquences différentes d'au moins six semaines chacune de traitements neuroleptiques, appartenant à au moins deux classes chimiques, et administrés à des doses au moins équivalentes à 1000 mg de chlorpromazine ;
- Un mauvais fonctionnement social pendant les cinq dernières années,
- Un score de la BPRS d'au moins 45 ;
- Un score de la Clinical Global Impressions (CGI) (Guy, 1976) d'au moins quatre ;
- Un score supérieur ou égal à quatre à au moins deux des items suivants : désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire, pensées inhabituelles,
- Un essai d'halopéridol sans amélioration après six semaines de traitement à des posologies comprises entre 10 et 60 mg.

Suzuki *et al.* (2012) font évoluer ces critères et proposent la définition suivante de la schizophrénie pharmacorésistante ou TRS (Treatment Resistant Schizophrenia) : échec d'au moins deux antipsychotiques différents, instaurés à la dose équivalente journalière d'au moins 600mg de chlorpromazine pendant au moins 6 semaines consécutives.

Dans certaines recommandations, notamment anglo-saxonnes, un des deux traitements doit être un antipsychotique de seconde génération (Hasan *et al.*, 2012 ; Lehman *et al.*, 2004 ; Mortimer *et al.*, 2010).

Actuellement, malgré un nombre de travaux importants concernant la schizophrénie résistante, les définitions utilisées restent hétérogènes, rendant difficile l'interprétation des méta-analyses, la réplique des résultats des différentes études et l'établissement d'algorithmes précis de traitements (Howes *et al.*, 2017). Pour pallier à cette situation, le groupe de travail Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) a proposé de standardiser la définition de la schizophrénie résistante au traitement ou TRS (Howes *et al.*, 2018).

Leurs différents critères reposent sur les principes suivants (**Tableau 3**) :

- 1) l'évaluation des symptômes par des échelles standardisées ;
- 2) la présence d'un retentissement fonctionnel au moins modéré ;
- 3) un essai d'au moins deux antipsychotiques pris à une dose et pendant une durée minimales ;
- 4) une adhésion au traitement systématiquement évaluée ;
- 5) au moins un essai de traitement mené prospectivement dans l'idéal ;
- 6) des critères permettant de discriminer les patients répondeurs des non répondeurs.

Tableau 3 : Critères du TRRIP de la schizophrénie résistante (Howes et al., 2017).

Domaine	Sous-domaine	Critères minimaux	Critères optimaux
Symptômes courants	Evaluation	Par des outils standardisés (PANSS, BPRS, SANS, SAPS)	Evaluation prospective de la réponse au traitement en utilisant des outils standardisés
	Sévérité	Au moins modérément sévère	Au moins modérément sévère avec moins de 20% de réduction symptomatique pendant une évaluation prospective \geq six semaines
	Durée	\geq 12 semaines	\geq 12 semaines en spécifiant la durée de la pharmacorésistance
	Fonctionnement	Au moins un impact fonctionnel modéré évalué par une échelle d'évaluation validée	Au moins un impact fonctionnel modéré mesuré par une échelle d'évaluation validée comme la SOFAS
Traitement	Evaluation de la réponse antérieure	Informations provenant du patient, des dossiers médicaux et infirmiers et du suivi des traitements	Idem
	Durée	\geq six semaines à dose thérapeutique ; report de la durée minimale et moyenne de chaque traitement	Idem
	Dose	Equivalent à \geq 600 mg de chlorpromazine par jour ; report de la dose minimale et moyenne de chaque traitement	Idem
	Nombre d'antipsychotiques	\geq deux traitements antérieurs par des antipsychotiques différents ; spécifier le nombre moyen d'essais d'antipsychotiques	Idem avec l'utilisation d'au moins un antipsychotique d'action prolongée (pendant au moins quatre semaines)
	Adhésion	\geq 80% des doses prescrites ; l'adhésion doit être évaluée par au moins deux décomptes des piluliers, rapports du patient ou des soignants ou suivis des traitements. Les doses plasmatiques des antipsychotiques doivent être monitorés au moins une fois.	Idem avec au moins deux dosages plasmatiques des antipsychotiques mesurés à deux semaines d'écart (et sans l'avoir notifié au patient)
Spécification du domaine de résistance	Symptômes positifs/négatifs/cognitifs		
Durée d'apparition de la résistance	Début précoce (dans les uns ans du début des traitements) /début à moyen terme (entre un et cinq ans du début des traitements) /début tardif (après plus de 5 ans du début des traitements)		

SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SOFAS: Social and Occupational Functioning Scale

A noter que la persistance des symptômes positifs, malgré l'administration d'antipsychotiques à doses efficaces, a souvent été utilisée comme critère d'une réponse incomplète. Cependant cette approche sous-estime l'importance des autres symptômes schizophréniques comme les symptômes négatifs, les dysfonctionnements cognitifs, les déficits dans le fonctionnement professionnel et social et la qualité de vie qu'il convient de prendre également en compte (Suzuki *et al.*, 2011 ; Suzuki *et al.*, 2012).

1.3.1.2. L'ultra-résistance

Mouaffak *et al.* (2011) ont défini la notion de l'ultra-résistance (UR) dans la schizophrénie (SUR) en s'inspirant des critères de Kane :

- des patients qui continuent à avoir des symptômes positifs objectivés par : un score \geq quatre à au moins deux des quatre items de symptômes positifs de la BPRS (grandiosité, réticence, hallucinations, bizarrerie de pensées),
- la présence d'une pathologie qualifiée d'au moins « modérément sévère » c'est-à-dire cotant à la BPRS-18 \geq 45 et à la CGI \geq quatre malgré un traitement antipsychotique par deux classes différentes à une dose \geq 600mg d'équivalent chlorpromazine,
- l'absence de période stable, correspondant à un bon fonctionnement, au niveau social et/ou professionnel, depuis cinq ans (incapacité à maintenir un travail et des relations sociales) et un score sur l'échelle de fonctionnement Global Assessment of Functioning (GAF) \leq 40, (Jones *et al.*, 1995),
- la résistance à un traitement par clozapine d'au moins six semaines avec une concentration plasmatique d'au moins 350 ng/ml.

Pour le TRRIP, les SUR présentent les critères de la résistance au traitement associé à une absence de réponse adéquate à la clozapine malgré au moins deux dosages plasmatiques montrant des taux \geq 350 ng/ml. Ces dosages sont utiles non seulement pour vérifier l'adhésion au traitement des patients mais également à cause du lien établi entre réponse à la clozapine et ses taux plasmatiques (Mauri *et al.*, 2003 ; Schulte, 2003).

1.3.2. Epidémiologie

L'incidence annuelle du trouble schizophrénique est de l'ordre de 0,1 pour 1000 habitants. La prévalence est d'environ 1 % dans la population générale, ce qui représente, environ 400 000 sujets malades en France et 10 000 nouveaux cas par an (Haute Autorité de santé, 2007).

La proportion des patients résistants est difficile à évaluer avec exactitude du fait d'une hétérogénéité des résultats. Environ 10 à 30% des patients atteints de schizophrénie montrent peu ou pas de réponse aux traitements antipsychotiques tous épisodes confondus, et jusqu'à 30% supplémentaires ont seulement une réponse partielle, c'est-à-dire qu'ils montrent une amélioration de la psychopathologie, mais continuent à présenter des hallucinations et/ou idées délirantes d'intensité modérée ou sévère (Hasan *et al.*, 2012).

L'utilisation de critères plus larges pour définir un manque de réponse, incluant le niveau de fonctionnement, conduit à des prévalences de 55 à 65% chez des patients traités par antipsychotiques de seconde génération (Hasan *et al.*, 2012), des chiffres pouvant être encore plus élevés si les déficits cognitifs et la qualité de vie étaient pris en considération (de Nayer *et al.*, 2014).

En ce qui concerne la schizophrénie ultra-résistante, celle-ci représenterait 12 à 20% des patients schizophrènes, regroupant les patients avec la symptomatologie la plus sévère et le plus impactés au niveau socio-professionnel (Siskind *et al.*, 2017).

1.3.3. Retentissement fonctionnel et économique

Dans l'étude de Iasevoli *et al.*, (2016) comparant le fonctionnement social de quatre pathologies psychiatriques (TRS, schizophrénie non résistante, trouble bipolaire et trouble anxieux/dépressif), les patients TRS montraient le moins bon fonctionnement social, étant pour la grande majorité sans travail, dépendants des institutions et célibataires. De plus, les TRS, comparés aux schizophrènes non-résistants, avaient les plus fortes doses d'antipsychotiques et le plus grand nombre d'hospitalisations (Iasevoli *et al.*, 2016).

Aux Etats-Unis, le coût des soins médicaux pour les patients TRS est estimé entre trois et onze fois plus important que pour les patients schizophrènes répondants aux traitements, la différence

se faisant essentiellement sur le nombre et la durée des hospitalisations. Ce coût représenterait 34 milliards de dollars de frais médicaux directs en plus imputables aux TRS, soit 60 à 80% du coût de la schizophrénie (Kennedy *et al.*, 2014).

1.3.4. Les facteurs de résistance

1.3.4.1. Les facteurs cliniques

Plusieurs caractéristiques cliniques associées à la TRS ont été identifiées (Gillepsie *et al.*, 2017) :

- Un début précoce de la maladie (Hollis, 2000 ; Meltzer *et al.*, 1997) ;
- Une longue durée d'évolution de la maladie non traitée ainsi que l'essai de multiples traitements antipsychotiques (Kane *et al.*, 2019) ;
- Des scores élevés à la PANSS et notamment à la PANSS négative (Iasevoli *et al.*, 2016) ;
- Un déficit accru en mémoire verbale et visuelle (Joobar *et al.*, 2002 ; de Bartolomeis *et al.*, 2013)

1.3.4.2. Les facteurs pharmacocinétiques

Les facteurs pharmacocinétiques peuvent déterminer, dans certains cas, la qualité de la réponse aux antipsychotiques. En effet, les variants génétiques des enzymes hépatiques peuvent réduire ou augmenter leur métabolisme et être à l'origine d'une mauvaise réponse à la molécule (Fleeman *et al.*, 2011). Les cytochromes CYP1A2 et CYP2D6 sont les voies métaboliques principales de la dégradation des antipsychotiques de seconde génération (ASG) (Zhou, 2009). La clozapine et l'olanzapine sont principalement métabolisées par le CYP1A2 alors que l'élimination de la rispéridone va dépendre essentiellement du CYP2D6 (de Nayer *et al.*, 2008).

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'existence de polymorphismes fonctionnels des cytochromes CYP 2D6 (Kirchheiner *et al.*, 2004) ou 1A2 (Doude van Troostwijk *et al.*, 2003) et le dosage plasmatique des traitements antipsychotiques. C'est pourquoi certains auteurs ont proposé des ajustements de posologie des antipsychotiques en fonction du statut métaboliseur des patients (statut lent, intermédiaire, rapide ou ultra rapide) (Kirchheiner *et al.*, 2004) ou encore l'utilisation de molécules comme la fluvoxamine pour inhiber le CYP 1A2 en cas de statut rapide ou ultra rapide (Thorn *et al.*, 2018). Cependant, la

plupart des études s'intéressant à l'association entre ces polymorphismes et l'efficacité clinique des traitements se sont révélées négatives (Ravyn *et al.*, 2013). Il semblerait en effet que la corrélation entre les taux plasmatiques de la plupart des antipsychotiques et la réponse au traitement soit encore assez inexacte (Fleeman *et al.*, 2010 ; Zhang and Malhotra, 2011).

Pour autant, McCutcheon et al (2017) ont retrouvé qu'environ un tiers des patients considérés comme traitement-résistants, non sous clozapine, avaient des taux plasmatiques d'antipsychotiques indétectables ou sub-thérapeutiques. Les individus d'origine ethnique noire et ceux à qui on prescrivait de faibles doses d'antipsychotiques étaient les plus concernés. De plus, la présence d'un taux plasmatique indétectable ou bas augmentait le risque de 80% d'être réhospitalisé. Même si cette étude ne permettait pas de différencier le manque de compliance de la participation des facteurs pharmacocinétiques, elle souligne l'intérêt des dosages plasmatiques des antipsychotiques en pratique courante.

1.3.4.3. Les facteurs pharmacodynamiques

La plupart des études de pharmacogénétique portant sur les antipsychotiques dans la schizophrénie se sont intéressées au polymorphisme des cibles thérapeutiques. Les données de neuroimagerie moléculaire viennent enrichir ces études en permettant un examen direct de l'activité cérébrale (Vita *et al.*, 2019).

- Le système dopaminergique :

L'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie suppose qu'une hyperactivité dopaminergique présynaptique striatale est observée à tous les stades évolutifs du trouble et même pendant sa phase prodromique (Egerton *et al.*, 2013). L'hyperactivité des récepteurs dopaminergiques D2 dans les régions subcorticales et limbiques seraient responsables des symptômes positifs alors que les symptômes négatifs et cognitifs pourraient être attribués à une hypodopaminergie corticale, bien que cette dernière hypothèse soit soumise à plus de caution (Dollfus *et al.*, 2019). Force est de constater qu'il existe néanmoins une hétérogénéité certaine dans le délai de réponse aux antipsychotiques (Emsley *et al.*, 2006) et dans la résurgence des symptômes malgré un blocage suffisant des récepteurs D2 (Rubio and Kane, 2017).

Ainsi, les patients TRS ont montré une synthèse dopaminergique réduite au niveau du striatum comparés aux patients répondeurs aux antipsychotiques (Demjaha *et al.*, 2012). La même équipe a mis en évidence qu'un taux de dopamine pré-synaptique normal (mesuré par Tomographie par Emission de Positons, TEP) associé à un taux élevé de glutamate dans le cortex cingulaire antérieur (CAA) (mesuré par Spectroscopie par Résonance Magnétique) étaient associés à une moindre réponse au traitement antipsychotique (Demjaha *et al.*, 2014). L'ensemble de ces données permettent de faire l'hypothèse d'un sous type de schizophrénie « non-dopaminergique » (Howes and Kapur, 2014) caractérisé par une fonction dopaminergique normale et des anomalies de la voie glutamatergique (Howes *et al.*, 2015).

Un autre phénomène pouvant expliquer la résistance aux antipsychotiques est le phénomène de sensibilisation dopaminergique (« dopamine supersensitivity ») après une exposition prolongée aux antipsychotiques et notamment anti-D2 (Nakata *et al.*, 2017). Le récepteur dopaminergique D2 peut en effet exister sous deux formes : soit dans un état de faible affinité (D2^{Low}) ou de haute affinité (D2^{High}) (Seeman, 2013). Le phénomène d'hypersensibilité correspondrait à la fois à une augmentation du nombre de récepteurs D2, mais également à une plus forte proportion de leur forme à haute affinité pour la dopamine (D2^{High}) (Seeman, 2011). Ce phénomène a surtout été mis en évidence chez l'animal même si une étude par TEP a montré que les récepteurs D2 de patients sous antipsychotiques étaient « sur-régulés » (Silvestri *et al.*, 2000). Il existerait deux formes d'hypersensibilité : une dite de « sevrage » avec des éléments psychotiques apparaissant chez un patient ayant pris pendant une période prolongée des antagonistes D2 et les ayant arrêtés ; et une forme dite « tardive » avec le développement d'une tolérance au traitement, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter les doses d'antipsychotiques pour maintenir l'effet thérapeutique (Seeman, 2011). Les facteurs de risque de développer de tels phénomènes seraient l'utilisation d'anti-D2 à forte dose et la présence de syndromes extra-pyramidaux. Ils pourraient être évités en utilisant un agoniste dopaminergique partiel, l'aripiprazole, en utilisant des formes d'antipsychotiques à action prolongée (qui limitent les variations plasmatiques) ou encore la clozapine (Nakata *et al.*, 2017).

Compte-tenu du rôle central de la neurotransmission dopaminergique dans la réponse au traitement antipsychotique, les gènes des récepteurs dopaminergiques, et notamment des récepteurs D2 (DRD2), ont été largement étudiés (Brandl *et al.*, 2014). Les polymorphismes Taq1A (Allèle 1, Allèle2) et -141C insertion/délétion (-141C Ins/Del) sont les plus connus. D'un point de vue fonctionnel, l'allèle A1 et l'allèle Del seraient associés à une baisse de la densité des récepteurs D2 au niveau du striatum (Laakso *et al.*, 2005). Une méta-analyse de

Zhang et al. (2010 ; six études, N=687) a montré que l'allèle Del était significativement associé à une réponse moindre au traitement antipsychotique comparativement au génotype Ins/Ins mais ces auteurs ne retrouvaient pas d'association pour le polymorphisme Taq1A (N=748). Pour les autres polymorphismes de DRD2, comme Taq1B, Ser311Cys ou A-241G, quelques études ont mis en évidence des associations avec la réponse au traitement mais les données n'ont pas été répliquées (Lencz *et al.*, 2006 ; Zhang *et al.*, 2010). Le même phénomène est observé pour les variants génétiques des autres récepteurs dopaminergiques DRD3, DRD1, DRD4 ou DRD5 (Brandl *et al.*, 2014 ; Hwang *et al.*, 2010 ; Lally *et al.*, 2016).

Pergola et al. (2017) ont étudié par une approche complexe les variants génétiques co-exprimés avec le gène de DRD2 lors d'une tâche de mémoire de travail, en prenant également en compte l'activité cérébrale en rapport et la réponse au traitement. Ils ont retrouvé qu'une co-expression du gène de DRD2 avec un ensemble de gènes codant pour des protéines associées à la schizophrénie pouvait moduler le fonctionnement du cortex préfrontal durant une tâche de mémoire de travail ainsi que la réponse aux antagonistes D2. Cette étude montre que l'analyse des co-expressions de gènes peut permettre de distinguer les gènes à risque de schizophrénie selon leur voie biologique et les rattacher à des phénotypes intermédiaires.

- Le système sérotoninergique :

De nombreux polymorphismes des gènes des récepteurs de la sérotonine ou du transporteur de la sérotonine ont été impliqués dans la réponse au traitement dans la schizophrénie. Bien que plusieurs études aient retrouvé des associations, les résultats ont été inconstamment répliqués (Vita *et al.*, 2019). Des variants fonctionnels du gène du récepteur 5-HT2A, le plus étudié, seraient associés à une amélioration moindre des symptômes psychotiques lors d'un traitement par clozapine (Arranz *et al.*, 2011), olanzapine (Ellingrod *et al.*, 2002) et risperidone (Lane *et al.*, 2002) mais des associations négatives ont également été retrouvées pour les mêmes molécules (Malhotra *et al.*, 1996 ; Thomas *et al.*, 2008).

Des résultats plus prometteurs viendraient, comme pour l'étude de Pergola *et al.* (2017), des études de pharmacogénétiques associant de l'imagerie fonctionnelle. L'étude de Blasi *et al.* (2013), notamment, a montré qu'une variation nucléotidique du gène 5-HT2A affectait l'expression du récepteur 5-HT2AR et pouvait contribuer à moduler des fonctions cognitives, en lien avec l'activité du cortex préfrontal et la réponse à l'olanzapine. Ainsi, ils ont retrouvé que les individus porteurs de l'allèle T avaient une expression réduite de l'ARN messager dans

le cortex préfrontal post mortem ainsi qu'une expression protéique réduite in vitro, et qu'en imagerie fonctionnelle, ils montraient une activation inefficace au niveau préfrontal au cours d'une tâche de mémoire de travail et d'attention. De plus, les patients schizophrènes porteurs de l'allèle T montraient moins d'amélioration de leur symptomatologie négative que les patients non porteurs après 8 semaines de traitement par olanzapine (Blasi *et al.*, 2013).

- Le système glutamatergique/GABAergique :

L'implication du système glutamatergique/GABAergique dans le développement de la schizophrénie est suspectée depuis de nombreuses années mais il existe actuellement davantage de preuves en neuroimagerie qui viennent corroborer cette hypothèse. Ainsi, la résistance au traitement dans la schizophrénie serait associée à une production dopaminergique normale au niveau du striatum, combinée à une élévation du taux de glutamate au niveau du cortex cingulaire antérieur (Demjaha *et al.*, 2014). La revue de Gillepsie *et al.* (2017) conclut que les patients TRS, comparativement aux non-TRS, auraient plus de régions cérébrales avec une réduction de la substance grise et des anomalies de la voie du glutamate mais pas de la dopamine. De plus, les antipsychotiques diminueraient les métabolites du glutamate dans au moins une région cérébrale même si l'effet mis en évidence est modeste et/ou limité à des sous-groupes de patients (Egerton *et al.*, 2017).

Les différents gènes des récepteurs glutamatergiques ont été analysés en fonction de la réponse au traitement antipsychotique. Le gène du récepteur métabotrope 3 (GRM3) a été particulièrement investigué du fait de ses liens avec les récepteurs NMDA impliqués dans la cognition et les symptômes négatifs de la schizophrénie (Maj *et al.*, 2016). Plusieurs études ont retrouvé une association entre GRM3 et la réponse aux antipsychotiques ou la TRS (Bishop *et al.*, 2011 ; Fijal *et al.*, 2009 ; Kaur *et al.*, 2014) ou encore GRM7 et la réponse à la risperidone (Sacchetti *et al.*, 2017 ; Stevenson *et al.*, 2016). Une récente analyse d'exome a également retrouvé davantage de variations nucléotidiques potentiellement délétères dans 347 gènes en lien avec les antipsychotiques dans une large cohorte de patients TRS. Ces gènes comprenaient certains gènes du système glutamatergique/GABAergique comme le récepteur alpha 5 GABA A (GABRA5), le récepteur bêta 2 GABA A (GABRB2) ou le récepteur NMDA type 2A (GRIN2A) (Ruderfer *et al.*, 2016). Enfin, des gènes modulant le signal du récepteur NMDA ont été associés à la fois aux mécanismes physiopathologiques et à la réponse aux antipsychotiques dans la schizophrénie (Sacchetti *et al.*, 2013).

Au final, les récepteurs NMDA (qui seraient hypofonctionnels dans la schizophrénie (Moghaddam et Javitt, 2012) et les trois groupes de de récepteur mGlu semblent représenter des cibles potentielles pour le développement de nouveaux antipsychotiques même si les recherches en sont toujours aux phases pré-cliniques (Vita *et al.*, 2019).

- La voie du Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) :

Compte tenu de son rôle dans la régulation du développement et de l'activité cérébrales, le BDNF représente un gène potentiellement important pour la schizophrénie. Le BDNF et son variant fonctionnel non synonyme, rs6265 (C → T, Val → Met) ont été largement étudiés en génétique psychiatrique et la substitution Val → Met a été associée à une altération de la sécrétion, dépendante de l'activité, du BDNF (Di Carlo *et al.*, 2019). Si les études d'association pangénomique n'ont pas permis d'associer le locus BDNF à la schizophrénie, le polymorphisme Val66Met pourrait être impliqué dans l'âge d'apparition de la maladie, la réponse au traitement antipsychotique, les fonctions neurocognitives et la morphologie du cerveau (Notaras *et al.*, 2015). L'équipe de Ho *et al.* (2006) a ainsi retrouvé que les patients schizophrènes porteurs de l'allèle Met montraient des anomalies de la substance grise au niveau pariétal qui pouvaient expliquer des troubles visuospatiaux comparativement aux porteurs de l'allèle Val.

Une compréhension plus approfondie de la biologie du BDNF, de sa régulation épigénétique et de son interactome au cours du développement pourrait aider à clarifier le rôle potentiel de ce gène dans la schizophrénie, contribuant ainsi au développement de stratégies thérapeutiques basées sur les facteurs neurotrophiques issus du cerveau.

- L'axe HHP et la voie inflammatoire :

Les marqueurs du stress et de l'inflammation peuvent constituer des facteurs prédictifs de réponse au traitement dans la schizophrénie : le stress joue un rôle certain dans la survenue d'un épisode psychotique ou la rechute et la sécrétion du cortisol en réponse au stress apparaît déjà dysfonctionnelle au début de la psychose (Corcoran *et al.*, 2003 ; Walker *et al.*, 2008). On observe notamment un profil d'activation de l'axe HHP particulier, encore différent de ce qui est observé dans la dépression : des taux élevés de cortisol tout au long de la journée ; une diminution de la sécrétion du cortisol au réveil (CAR, cortisol awakening response) et à la réponse au stress (Ciufolini *et al.*, 2014 ; Mondelli *et al.*, 2010). Un faible niveau de CAR et de

réactivité de l'axe HHP au stress ont été associés à une symptomatologie plus sévère et à un déficit cognitif plus prononcé dans la schizophrénie (Aas *et al.*, 2011 ; Breier *et al.*, 1988). De plus, la CAR ne semble pas se normaliser avec un traitement antipsychotique, ce qui pourrait en faire un marqueur stable de schizophrénie (Mondelli *et al.*, 2010 ; Mondelli *et al.*, 2015).

De façon similaire, les patients psychotiques ont montré des taux élevés de cytokines inflammatoires dans le sang périphérique mais aussi dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) à la fois au début de la maladie mais aussi à des stades plus avancés de la maladie (Miller *et al.*, 2011) et celles-ci sont associées à une réponse moindre aux antipsychotiques (Zang *et al.*, 2005). Si on étudie conjointement anomalies de l'axe HHP et marqueurs de l'inflammation, il apparaît qu'une faible CAR et des taux élevés d'Il-6 et d'IFN- γ sont retrouvés chez des patients psychotiques non-répondeurs à 12 semaines à un premier traitement antipsychotique (Mondelli *et al.*, 2015). Ces anomalies sont également présentes chez les répondeurs mais à des niveaux moins élevés. Par ailleurs, des taux élevés de cortisol et d'inflammation se sont aussi montrés en lien avec une diminution de la taille de l'hippocampe au cours du premier épisode psychotique, certainement par le biais de leur effet négatif sur la neuroplasticité (Mondelli *et al.*, 2011). On peut ainsi faire le parallèle avec la description de taux anormaux de cortisol et de marqueurs de l'inflammation chez les personnes avec des traumatismes précoces, que ce soit dans la dépression ou la schizophrénie, bien que pour l'instant, la présence de ces traumatismes précoces constitue un facteur de résistance au traitement seulement dans la dépression (Danese *et al.*, 2007 ; Douglas *et al.*, 2012).

L'ultrarésistance, quant à elle, est associée à des marqueurs chroniques de l'inflammation de bas grade (CRP) dans l'étude de Fond *et al.* (2018) indépendamment de la consommation de tabac et de la présence d'un syndrome métabolique mais non dans une population de TRS (Horsdal *et al.*, 2017). Un facteur confondant pourrait être que les antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine, la risperidone et la clozapine ont montré un effet anti-inflammatoire en inhibant le TNF- α , l'Il-6 et en sur-régulant l'Il-10, la clozapine ayant l'augmentation sérique d'Il-10 la plus importante (Sugino *et al.*, 2009).

Ainsi, comme ce qui est également retrouvé dans la TRD, les patients TRS auraient des marqueurs de l'inflammation plus marqués que les autres et il est possible que ce soit ces patients qui bénéficieraient davantage d'un traitement anti-inflammatoire. Il est également

possible que le profil inflammatoire soit différent selon le statut de répondeur ou résistant et selon l'antipsychotique pris.

1.3.4.4. Les facteurs anatomo-fonctionnels

L'élargissement des ventricules est une des variables anatomiques les plus étudiées chez les patients TRS, avec une relation inverse entre le degré d'élargissement des ventricules et la réponse aux antipsychotiques (Friedman *et al.*, 1992 ; Mitelman et Buchsbaum, 2007). De façon corollaire, les patients TRS ainsi que les « ultra-résistants » montreraient une réduction du volume de la substance grise plus marquée dans les régions frontales comparés aux répondeurs (Anderson *et al.*, 2015 ; Quarantelli *et al.*, 2014). Cette réduction pourrait être en lien avec les taux élevés de glutamate retrouvés en neuroimagerie, même s'il est difficile de distinguer l'effet d'une exposition prolongée aux antipsychotiques d'un marqueur propre de la résistance (Mouchlianitis *et al.*, 2016). Par ailleurs, ces modifications de la substance grise s'accompagneraient, chez les TRS, d'une augmentation du volume de la substance blanche et notamment au niveau des ganglions de la base (Anderson *et al.*, 2015 ; Molina *et al.*, 2008 ; Mouchlianitis *et al.*, 2016). Pour autant, les patients TRS auraient des défauts de connectivité plus marqués au niveau du striatum ventral, de la substance noire et des voies cortico-striatales (White *et al.*, 2016).

Au niveau de l'imagerie fonctionnelle, de récentes revues chez des patients TRS ont pu mettre en évidence un hypométabolisme au niveau du cortex préfrontal, associé à un hypermétabolisme des ganglions de la base (Nakajima *et al.*, 2015 ; Mouchlianitis *et al.*, 2016). Par ailleurs, deux études ont montré une association entre le traitement par clozapine et la réduction du volume du noyau caudé alors que les autres antipsychotiques sont plutôt associés à une augmentation de volume (Chakos *et al.*, 1995 ; Scheepers *et al.*, 2001). La réduction du volume du noyau caudé étant associée à une réponse clinique, la clozapine permettrait de normaliser son volume et cette réduction serait un marqueur de l'efficacité de la clozapine (Molina *et al.*, 1996).

L'ensemble des anomalies cérébrales observé chez les patients TRS comparativement aux non-TRS peut être récapitulé dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : anomalies cérébrales retrouvées chez les patients TRS comparativement aux patients non-TRS.

Anomalies structurelles

Réduction plus marquée du volume de la substance grise et notamment dans les régions frontales

Diminution de l'épaisseur du cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL)

Augmentation du volume de la substance blanche au niveau des ganglions de la base

Anomalies fonctionnelles

Hypoperfusion des régions fronto-temporales et hyperperfusion des ganglions de la base

Anomalies moléculaires

Réduction de la synthèse de dopamine au niveau du striatum

Elévation de la concentration du glutamate dans le cortex cingulaire antérieur

Augmentation des concentrations de glutamate et de glutamine dans le putamen et diminution dans le CPFDL chez les TRS répondeurs à la clozapine, comparés aux répondeurs à des antipsychotiques de 1^{ère} ligne

Diminution de la sécrétion de cortisol au réveil et de la réactivité de l'axe HHP

Augmentation des taux d'Il-6 et d'IFN- γ chez les patients non-répondeurs à un traitement antipsychotique et augmentation de la CRP chez les URS

La schizophrénie résistante pose des questions similaires à la TRD, à savoir une hétérogénéité dans la définition et un impact économique et fonctionnel important. La définition consensuelle de la TRS comprend une réponse partielle à deux antipsychotiques de classe pharmacologique différente pris à une posologie et pendant une durée optimales et après avoir éliminé une pseudorésistance. Les facteurs impliqués dans la TRS semblent également multiples avec un dépassement de l'hypothèse dopaminergique au profit d'un déséquilibre glutamatergique/GABAergique et de la voie inflammatoire. Ces hypothèses offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques et pourraient amener au « re-découpage » phénotypique des schizophrénies selon la voie biologique prédominante impliquée dans telle ou telle présentation symptomatique. Avec les apports de la pharmacocinétique, il s'agirait d'offrir des soins plus « personnalisés » avec l'impératif toujours d'actualité d'une intervention précoce.

1.4. Dans l'autisme

1.4.1. Un trouble neurodéveloppemental par essence pharmacorésistant ?

La schizophrénie et l'autisme partagent certains facteurs de risque génétiques communs (Guilmatre *et al.*, 2009 ; Takata *et al.*, 2016) et des déficits de la communication sociale. Pour autant, si ces deux troubles font partie des troubles du neurodéveloppement, leurs trajectoires sont différentes, expliquant des délais d'apparition des symptômes cliniques différents (St Pourcain *et al.*, 2018). Une grande étude sur la schizophrénie précoce (diagnostic de schizophrénie avant l'âge de 13 ans) a révélé une comorbidité de 28% avec le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), et des études de cohortes sur les antécédents dans la schizophrénie ont révélé l'existence de retards de développement subtils bien avant l'apparition de psychose (Rapoport *et al.*, 2009).

Les TSA posent un certain nombre de difficultés thérapeutiques :

- Il n'existe actuellement pas de traitement des anomalies du neurodéveloppement.
- En dehors de l'ocytocine et de la bumétanide, aucune autre molécule n'a montré d'effet sur les interactions sociales et les résultats obtenus avec ces deux molécules restent à confirmer (**Annexe 6**).
- En l'absence de traitement disponible pour les symptômes clés des TSA, les interventions pharmacologiques se résument à traiter les comorbidités associées comme les troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété, les stéréotypies, l'agressivité ou les éléments délirants et il peut s'avérer difficile de dépister cette dernière comorbidité en présence de sujets non verbaux (Prata *et al.*, 2017).

Ces différents arguments pourraient faire dire du TSA qu'il s'agit d'un trouble pharmacorésistant par essence et au même titre que la TRD ou la TRS, il conviendrait de rechercher les facteurs de résistance afin de pouvoir mieux cibler une intervention thérapeutique.

La figure ci-dessous propose un modèle d'intégration des troubles du spectre autistique et de la schizophrénie. Dans ce modèle hypothétique des interactions entre les TSA et la schizophrénie, les cercles centraux de même couleur et leurs intersections illustrent les similitudes entre les TSA et la schizophrénie, en termes de symptômes cliniques, tandis que les processus biologiques sous-jacents sont représentés dans le cercle extérieur (Prata *et al.*, 2017).

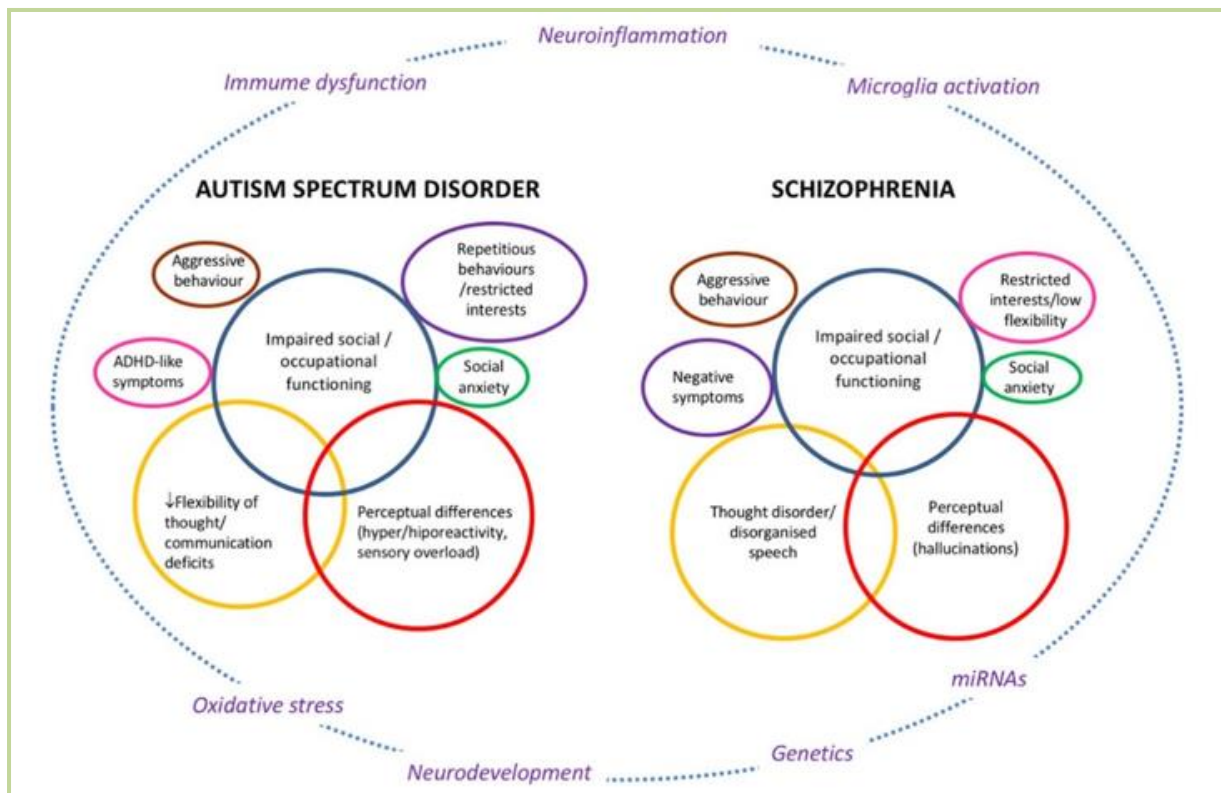


Figure 5 : Modèle hypothétique des interactions existantes entre les TSA et la schizophrénie.

1.4.2. Les facteurs de résistance

1.4.2.1. Les facteurs pharmacocinétiques

La pharmacocinétique pourrait être d'une aide utile chez les personnes avec TSA pour augmenter l'efficacité des traitements psychotropes, réduire les effets secondaires et la polythérapie (Bose-Brill *et al.*, 2017). A titre de comparaison, en pédiatrie, on estime à moins d'un tiers, la proportion de patients autistes traités pour dépression ou anxiété, qui sont en rémission après 6 mois d'un traitement par ISRS contre environ 50% dans une population non autiste (Van Cleave *et al.*, 2015 ; Kennard *et al.*, 2009). Par ailleurs, dans 23 à 38% des cas, les

ISRS peuvent entraîner des effets secondaires à type d'irritabilité et d'agressivité (King *et al.*, 2009).

S'il n'existe pas encore de recommandations de pharmacocinétique en pédiatrie ou chez les TSA, le génotypage du CYP2C19 chez des patients autistes a pu montrer un profil de tolérance extrême aux ISRS en rapport avec un statut de métaboliseur normal ou ultrarapide (Bishop *et al.*, 2015). De la même façon, une étude observationnelle israélienne réalisée chez 40 enfants et adolescents avec autisme a rapporté une réponse clinique satisfaisante à la rispéridone mais s'accompagnant d'effets indésirables chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 alors qu'aucune réponse clinique n'était observée chez les métaboliseurs ultra-rapides (Youngster *et al.*, 2014). Ces résultats sont concordants avec d'autres travaux sur le sujet même s'il n'est pas encore possible de généraliser les conduites à tenir face aux différents profils de métaboliseurs du CYP2D6 (Dodsworth *et al.*, 2018).

1.4.2.2. Les facteurs pharmacodynamiques

Dans les TSA, différentes voies et mécanismes physiologiques semblent être altérés, à savoir le système immunitaire, l'inflammation, le stress oxydatif, le métabolisme des acides gras libres, la fonction mitochondriale et l'équilibre entre les voies excitatrices et inhibitrices (Bent et Hendren, 2010).

- La voie inflammatoire :

Les TSA ont été associés à un état inflammatoire chronique de bas grade, avec des taux plasmatiques ou dans le LCR de biomarqueurs pro-inflammatoires plus élevés que chez des sujets contrôles et notamment pour ce qui concerne l'IL-6, le TNF- α , l'INF- γ , l'IL-1 β et l'IL-8 (Masi *et al.*, 2015 ; Xu *et al.*, 2015). En outre, les niveaux d'IL-6 et de TNF- α se sont montrés positivement corrélés à l'intensité des troubles évaluée par la CARS (Childhood Autistic Rating Scale), tandis que la variation diurne du cortisol était négativement corrélée aux scores de la CARS (Yang *et al.*, 2015).

Une activation de la microglie a également été rapportée, qui augmenterait le niveau de stress oxydatif et les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, le TNF- α et l'IFN- γ et du fait d'un effet cytotoxique, participerait à une altération de la connectivité au niveau synaptique (**Figure 6**) (Rodriguez et Kern, 2011). Des études post-mortem ont confirmé l'augmentation de

l'activation de la microglie chez des sujets TSA (Pardo *et al.*, 2005 ; Morgan *et al.*, 2010) ainsi que la réduction du nombre de neurones dans le gyrus fusiforme (Van Kooten *et al.*, 2008), l'une des régions corticales impliquée dans la reconnaissance faciale. Une réduction similaire du nombre de neurones dans l'amygdale a été rapportée (Schumann et Amaral, 2006). Une autre preuve de l'implication d'une suractivation de la microglie dans l'autisme vient des modèles animaux de TSA et notamment des rongeurs exposés à l'acide valproïque (Chomiak *et al.*, 2013). Des études chez ces animaux ont en effet montré des signes d'activation chronique de la microglie dans l'hippocampe et le cervelet ainsi qu'une réponse systémique altérée à la stimulation inflammatoire (Lucchina et Depino, 2014). D'autres anomalies comme des modifications du taux de sérotonine et une inflammation intestinale accrue ont pu être observées en plus de la neuroinflammation (de Theije *et al.*, 2014).

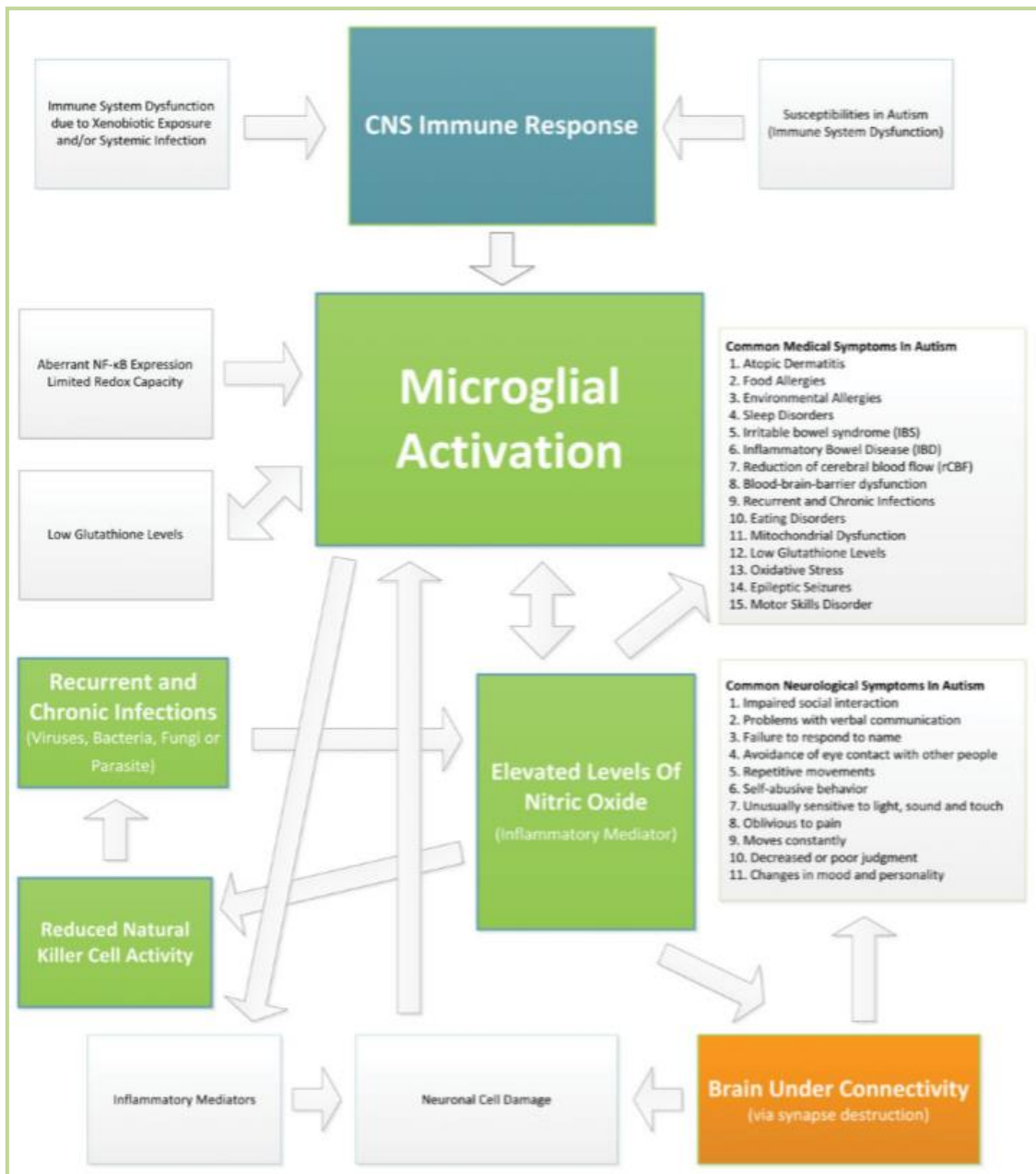


Figure 6 : Schématisation des liens entre microglie, physiopathologie, symptômes du TSA et comorbidités retrouvées dans le TSA (Rodriguez et Kern, 2015).

Bien qu'il soit maintenant généralement admis que les médiateurs pro-inflammatoires, tels que les cytokines, sont augmentés dans le plasma des patients atteints de TSA mais aussi de schizophrénie, il n'existe à ce jour aucun panel validé capable de fournir une signature inflammatoire fiable pour ces troubles. Une validation supplémentaire de ces biomarqueurs potentiels reste donc nécessaire avant de pouvoir guider la thérapeutique.

- La voie du BDNF :

Le rôle du BDNF dans l'autisme ne semble pas clairement établi. Une étude récente sur des nouveaux nés âgés de cinq à sept jours a montré une association significative entre un faible taux plasmatique de BDNF et un risque augmenté de développer un TSA (Skogstrand *et al.*, 2019). Ce taux était faiblement corrélé avec une élévation de la CRP et positivement corrélée avec un autre facteur neurotrophique, le VEGF-A (vascular endothelial growth factor A). Ces données semblent discordantes avec celles d'une méta-analyse portant sur 20 études retrouvant des taux élevés de BDNF chez des enfants déjà diagnostiqués TSA comparativement à des contrôles (Armeanu *et al.*, 2016). Ces résultats pourraient s'expliquer par des techniques de mesure différentes du BDNF. Certains auteurs suggèrent que mesurer le niveau d'expression d'un des récepteurs du BDNF, le TrkB ou de son précurseur, le pro-BDNF, pourrait apporter davantage de réponses quant au rôle du BDNF dans le développement de l'autisme (Skogstrand *et al.*, 2019).

- La voie du GABA/glutamate :

Le dysfonctionnement de la voie du glutamate dans l'autisme est supposé depuis de nombreuses années. Certains auteurs comme Fatemi (2008) ont proposé « la théorie hyperglutamatergique » après que des taux élevés de cet acide aminé aient été retrouvés dans les échantillons sanguins d'enfants ou d'adultes avec autisme et aient été corrélés avec la gravité de leur déficit social (Moreno *et al.*, 1992 ; Shinohe *et al.*, 2006). Comme le glutamate ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique, il n'apparaissait pas évident que le taux de glutamate plasmatique puisse refléter le taux de glutamate dans le système nerveux central. Des données post-mortem ont cependant confirmé l'augmentation de glutamate et de glutamine dans le cortex cingulaire antérieur de personnes avec autisme (Shimmura *et al.*, 2013), tout comme des études de spectroscopie par résonance magnétique in vivo. Page *et al.* (2006) ont été les premiers à examiner directement les taux de glutamate dans l'autisme et à retrouver des concentrations plus élevées dans l'hippocampe droit par rapport à des sujets contrôles. Par la suite, des taux élevés ont également été mis en évidence dans le cortex cingulaire antérieur (Bejjani *et al.*, 2012) et le cortex auditif (Brown *et al.*, 2013).

Dans les neurones inhibiteurs GABAergiques, le glutamate est synthétisé en GABA via la glutamate decarboxylase (GAD) présente sous deux isoformes, GAD 67 et GAD 65. Ces deux isoformes seraient réduits de 40 à 60% dans le cervelet et le cortex pariétal des sujets avec autisme (Fatemi, 2008 ; Yip *et al.*, 2007). Ces réductions de l'expression de GAD sont cohérentes non seulement avec l'augmentation des concentrations de glutamate mais aussi avec la diminution de GABA et des interneurons inhibiteurs positifs à la parvalbumine retrouvées dans l'autisme (Gaetz *et al.*, 2013 ; Gogolla *et al.*, 2009).

Ainsi, le glutamate semble impliqué dans la physiopathologie des TSA même si le lien avec les symptômes clé n'est pas clairement établi. Il est aussi probable que son rôle varie en fonction des sous-types de TSA (l'autisme dit syndromique où une anomalie génétique causale est identifiée versus l'autisme idiopathique), les comorbidités présentes comme l'épilepsie, les troubles anxieux, TDAH (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) ou encore les psychotropes pris (Rojas, 2014).

1.4.2.3. Les facteurs anatomo-fonctionnels

L'une des données les plus robustes concernant les études d'imagerie réalisées chez des enfants autistes en bas âge est une augmentation modeste mais significative du volume cérébral global (Courchesne *et al.*, 2001 ; Sparks *et al.*, 2002 ; Hazlett *et al.*, 2005). Les résultats d'une étude prospective d'imagerie cérébrale chez des enfants autistes suivis de deux à quatre ans, combinés avec l'étude de leur périmètre crânien, ont suggéré que l'élargissement du cerveau n'était pas présent à la naissance mais qu'il apparaissait entre 12 et 24 mois. Cette augmentation du volume du cerveau était associée à une augmentation de la surface corticale mais non de l'épaisseur corticale (Hazlett *et al.*, 2011). Des études exploratoires ont révélé que les plus grandes différences de croissance de la surface corticale étaient observées dans le gyrus occipital moyen droit et le cunéus gauche du cortex visuel (Fang *et al.*, 2014). Pris dans leur ensemble, les résultats décrits ci-dessus suggèrent une séquence temporelle de modifications cérébrales dans l'autisme : de l'hyper-expansion de la surface corticale et notamment du cortex visuel qui serait concomitante de l'apparition de déficits sensorimoteurs et d'orientation visuelle entre 6 et 12 mois, à la prolifération cérébrale ultérieure se produisant la deuxième année de la vie, à un moment où les difficultés sociales apparaissent et deviennent plus prégnantes (Ozonoff *et al.*, 2010) (**Figure 7**).

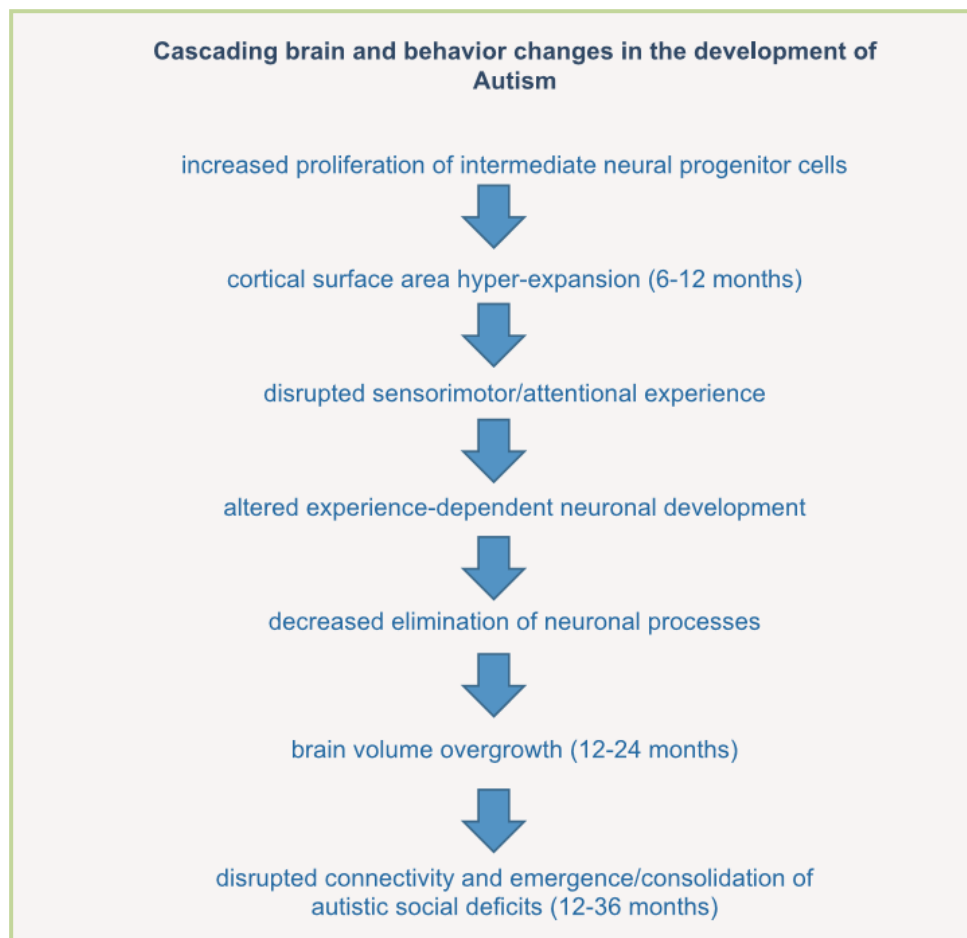


Figure 7 : Cascade des changements cérébraux et comportementaux dans l'autisme (Piven *et al.*, 2017)

Par ailleurs, une organisation aberrante de la substance blanche a été observée à l'âge de 6 mois dans le genou du corps calleux d'enfants diagnostiqués autistes quelques années plus tard (Wolff *et al.*, 2015). Ces anomalies structurelles ont également été retrouvées dans le cervelet et pourraient être en lien avec un déficit de réponse sensorielle et des comportements répétitifs et restreints (Wolff *et al.*, 2017).

Au niveau de l'amygdale, les données actuelles vont dans le sens d'un élargissement précoce de l'amygdale au début de la vie postnatale chez les sujets avec TSA, augmentation qui aurait tendance à ralentir puis s'inverser, de sorte que l'amygdale chez les adultes atteints de TSA peut comprendre moins de neurones que chez des contrôles (Donovan et Basson, 2017).

La prolifération des cellules progénitrices neurales est considérée comme un déterminant majeur affectant les dimensions corticales. Selon le modèle « d'unité radiale » de Rakic (1995), la surface corticale est directement liée au nombre d'unités radiales ou « mini-colonnes corticales ». La mention d'un nombre accru de mini-colonnes corticales dans le cerveau de sujets autistes va dans le sens de l'hypothèse d'une augmentation précoce du nombre de neurones dans leur cerveau (Casanova *et al.*, 2006). Dans l'autisme et surtout à un âge précoce, les mini-colonnes seraient plus larges et notamment dans les aires sensorielles associatives. De larges mini-colonnes supposeraient moins de chevauchement dans les arbres dendritiques et un fonctionnement plus individuel de chaque mini-colonne, compatible avec une meilleure discrimination des perceptions alors que des mini-colonnes plus étroites seraient plus susceptibles d'être co-activées et de favoriser un traitement intégré (McKavanagh *et al.*, 2015). Ces données neuro-anatomiques pourraient rejoindre les données d'imagerie fonctionnelle suggérant une moins bonne connectivité à distance dans l'autisme et un traitement plus focal des informations (O'Reilly *et al.*, 2017).

Par ailleurs, la période post-natale est marquée, dans le développement cérébral des neurotypiques, par une phase de modelage des connections nerveuses qui commence à la fin de la première année (Huttenlocher, 1990). Une diminution de l'élimination des épines dendritiques post-natales a été rapportée dans une récente étude post-mortem sur les TSA, ce qui pourrait contribuer à la prolifération cérébrale et à la mise en place de circuits neuronaux atypiques. Dans cette étude, la densité des épines était corrélée à hyperactivité de la voie mTOR et à une diminution de la fonction d'autophagie neuronale (Tang *et al.*, 2014). Des anomalies de la voie Wnt/ β catenin pourraient également participer à l'augmentation du volume cérébral. C'est ce qu'on observe quand on administre un inhibiteur de la voie Wnt à des souris, ce qui va conduire à un excès de progéniteurs puis de neurones pyramidaux excitateurs. De façon concomitante, des comportements autistiques ont été relevés (Fang *et al.*, 2014). L'excès de neurones excitateurs pourraient entraver le développement des dendrites et des épines dendritiques et affecter la distribution laminaire des interneurones, conduisant à un déséquilibre entre l'excitation synaptique et l'inhibition, conformément à la théorie du déséquilibre glutamate/GABA dans l'autisme (Rubenstein et Merzenich, 2004). Ainsi, ces différentes études suggèrent un mécanisme cellulaire sous-tendant l'augmentation du volume cérébral dans l'autisme, à savoir une augmentation primaire des cellules progénitrices neurales, éventuellement induite par une activation anormale de la voie Wnt ou mTor, conduisant à une augmentation du nombre de neurones corticaux, à une augmentation du volume cérébral et à un déséquilibre de la connectivité neurale (Huang *et al.*, 2016). Ces mécanismes seraient d'autant

plus présents que l'autisme est associé à une macrocéphalie comme dans le syndrome de Cowden (ou autisme associé à une anomalie de PTEN) (Piven *et al.*, 2017).

A l'âge adulte, les études d'imagerie des TSA ont révélé une diminution de l'épaisseur corticale, mais aucune modification de la surface corticale (Ecker *et al.*, 2013 ; Zielinski *et al.*, 2014) suggérant des modifications biologiques tout au long de l'enfance et jusqu'à l'âge adulte, probablement influencées par les interactions avec l'environnement et la prise de traitements psychotropes.

Les anomalies cérébrales les plus fréquemment retrouvées dans l'autisme peuvent être résumées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : anomalies cérébrales retrouvées chez les patients TSA comparativement à des patients dits « neurotypiques ».

Anomalies structurelles

Augmentation du volume cérébral global chez les enfants autistes en bas âge, associée à une augmentation de la surface corticale et notamment du cortex visuel

Augmentation du nombre de mini-colonnes corticales/répartition anormale des interneurons inhibiteurs

Diminution de l'épaisseur corticale à l'âge adulte

Anomalies fonctionnelles

Défaut de connectivité à distance

Anomalies moléculaires

Augmentation du glutamate et de la glutamine dans le cortex cingulaire antérieur

Augmentation des marqueurs pro-inflammatoires comme l'Il-6, le TNF- α , l'INF- γ , l'IL-1 β et l'Il-8 et activation chronique de la microglie

L'autisme est un trouble complexe et résistant au niveau pharmacologique du fait notamment de l'absence de médication réellement efficace sur ses symptômes clés. De plus, les comorbidités avec d'autres troubles psychiatriques sont fréquentes et sont parfois difficiles à identifier, rallongeant le délai de prise en charge. Différents mécanismes physiopathologiques semblent coexister comme des anomalies de la voie inflammatoire, de la neurogénèse et de la neuroplasticité et de la voie excitatrice/inhibitrice. Ces anomalies pourraient être plus ou moins présentes selon le phénotype examiné, ce qui pourrait conduire à utiliser des traitements pharmacologiques plus ou moins ciblés comme c'est le cas dans la TRD ou la TRS.

1.5. Vers une approche commune de la pharmacorésistance ?

Après avoir exploré individuellement les différents facteurs de résistance dans la TRD, la TRS et l'autisme, il apparaît possible de dégager certaines caractéristiques communes propres à la pharmacorésistance, que ce soit dans sa définition ou dans les mécanismes supposés impliqués dans leur physiopathologie (**Tableau 6**).

Nous retiendrons que :

- Les patients pharmacorésistants sont souvent associés à une symptomatologie sévère, avec un âge de début précoce, une longue période non traitée, un nombre important de traitements médicamenteux essayés et des altérations cognitives.
- Que ce soit dans la dépression ou la schizophrénie, les résistants semblent constituer un sous-groupe de patients où les mécanismes jusqu'alors impliqués dans leur physiopathologie, à savoir le système sérotoninergique ou dopaminergique laissent la place à d'autres mécanismes comme le système inflammatoire ou des déséquilibres de la voie GABA/glutamatergique et la voie de la synaptogénèse. Les définitions elles-mêmes de la TRD ou de la TRS laissent entendre que les patients sont résistants « aux sérotoninergiques » ou aux « dopaminergiques » et qu'il faille cibler d'autres mécanismes pharmacologiques.
- L'autisme apparaît encore une situation plus à part puisqu'aucun traitement n'a réussi jusqu'à présent à traiter le déficit social au cœur de la problématique. Les traitements qui semblent les plus prometteurs sur cette dimension sont l'ocytocine et le bumétanide. Cette dernière molécule cible le rétablissement de la voie GABA-glutamatergique mais

les premiers résultats restent à confirmer. Il est également possible qu'une seule approche pharmacologique ne pourra répondre à l'ensemble des phénotypes présents dans le TSA et qu'il faille comme la TRD ou la TRS identifier des sous-groupes de patients marqués par un mécanisme physiopathologique distinct.

- Cette approche « par mécanismes physiopathologiques » se traduit également par l'élaboration d'une nouvelle classification des psychotropes qui vient se substituer à la classification ATC (anatomic-therapeutic-chemical), en vigueur depuis les années 60, qui classaient les psychotropes selon la première indication obtenue par les laboratoires. C'est ainsi que les « antidépresseurs » se trouvent également prescrits dans les troubles anxieux et que des « antipsychotiques de seconde génération » comme l'aripiprazole ou la quétiapine sont utilisés pour soigner la dépression sans même la présence de symptômes psychotiques. La NbN (new neuroscience-based nomenclature) classe les psychotropes selon leurs mécanismes d'action et leur profil pharmacodynamique, laissant libre les prescripteurs de décider de leur indication (Zohar *et al.*, 2015).

Tableau 6 : Caractéristiques de la pharmacorésistance dans la TRD, la TRS et les TSA.

Caractéristiques	TRD	TRS	TSA
Définition	Absence de rémission symptomatique après deux essais successifs d'antidépresseurs de classe pharmacologique différente, à posologie maximale tolérée pendant six à dix semaines, avec au moins 80 % du traitement pris sur la période considérée	Moins de 20% de réduction symptomatique après deux traitements antipsychotiques différents, à des doses ≥ 600 mg d'équivalent chlorpromazine par jour, pris pendant au moins \geq six semaines à au moins 80% de la dose prescrite	Pas de définition car pas de traitement recommandé pour traiter le déficit social
Caractéristiques cliniques	Sévérité de la symptomatologie Début précoce ou tardif Durée non traitée prolongée Nombre élevé d'épisodes antérieurs Nombre élevé de traitements essayés pour l'épisode Présence de comorbidités psychiatriques et somatiques	Sévérité de la symptomatologie Début précoce Durée non traitée prolongée Nombre élevé de traitements essayés Altérations cognitives	Présence d'une déficience intellectuelle Présence de comorbidités psychiatriques
Anomalies structurelles	Diminution du volume hippocampique	Diminution du volume de la substance grise et notamment dans les régions frontales ; diminution de l'épaisseur du cortex au niveau du CFPDL Augmentation du volume de la substance blanche au niveau des ganglions de la base	Augmentation du volume cérébral global chez les enfants autistes en bas âge, associée à une augmentation de la surface corticale et notamment du cortex visuel Diminution de l'épaisseur corticale à l'âge adulte
Anomalies fonctionnelles	Anomalies de la connectivité dans les régions limbiques et frontostriatales.	Hypoperfusion des régions fronto-temporales et hyperperfusion des ganglions de la base	Diminution de la connectivité à distance
Anomalies de la voie inflammatoire	Activation de la microglie, taux élevés d'IL-1, du MIF et du TNF- α Diminution des cytokines anti-inflammatoires TGF- β 1	Augmentation des taux d'IL-6 et d'IFN- γ	Activation chronique de la microglie, taux élevés l'IL-6, le TNF- α , l'INF- γ , l'IL-1 β et l'IL-8

Anomalies de l'axe HHP	Hypercortisolémie diurne et notamment au niveau de l'hippocampe	Diminution de la sécrétion de cortisol au réveil et de la réactivité de l'axe HHP	Diminution de la réactivité de l'axe HHP
Anomalies de la voie du BDNF	Diminution de la concentration plasmatique du BDNF	Diminution de la concentration plasmatique du BDNF	Diminution du BDNF à un âge précoce ?
Anomalies de la voie GABA/Glutamatergique	Déséquilibre de la balance glutamate/GABA avec un ratio élevé au niveau du cortex occipital et du cortex cingulaire antérieur	Augmentation des concentrations de glutamate et de glutamine dans le putamen et diminution dans le CPFDL Hypofonctionnement des récepteurs NMDA	Augmentation du glutamate et de la glutamine dans le cortex cingulaire antérieur Anomalies des interneurons inhibiteurs au niveau frontal

2. La prise en charge de la résistance pharmacologique : l'optimisation

Après avoir exploré les différents mécanismes physiopathologiques liés à la pharmacorésistance, nous proposons de définir les grands principes de sa prise en charge. Celle-ci repose sur des techniques d'optimisation du traitement, que ce soit en ajustant les posologies de traitement en fonction de leur dosage plasmatique ou en augmentant leur durée d'exposition. Une autre technique consiste à potentialiser le traitement par des associations de médicaments de la même classe mais ayant des mécanismes d'action complémentaires, en faisant des associations de molécules de classes pharmacologiques distinctes ou encore en associant aux psychotropes des techniques de neurostimulation ou psychothérapeutiques. Enfin, d'autres approches proposent de cibler les mécanismes physiopathologiques supposés impliqués dans la maladie (voie inflammatoire, voie du glutamate/GABA, ...) ou encore d'agir sur des symptômes précis comme l'agressivité ou certains traits cognitifs.

2.1. Ajustement des posologies et de la durée d'exposition

La première technique d'optimisation des traitements dans la pharmacorésistance consiste à adapter les posologies des médicaments en fonction de leurs dosages plasmatiques. L'exemple le plus significatif est celui de la clozapine pour qui des dosages plasmatiques au moins supérieurs à 350 ng/mL sont associés à une meilleure réponse clinique chez les schizophrènes résistants (Mauri *et al.*, 2003 ; Schulte, 2003). En cas de concentration plasmatique inférieure, il est recommandé d'augmenter les doses de clozapine, de vérifier l'observance du patient et d'étudier le ratio clozapine/norclozapine (N-desmethylozapine). Compte-tenu de la demi-vie de la norclozapine, plus longue que celle de la clozapine, un ratio faible ($< 0,5$) peut faire évoquer une faible compliance au traitement dans les dernières 24h ou un métabolisme rapide de la clozapine, notamment par le CYP 1A2. A l'inverse, un ratio élevé (> 3) fera évoquer un statut de métaboliseur lent ou une interaction médicamenteuse inhibant le métabolisme (Couchman *et al.*, 2010). Certains auteurs suggèrent qu'un ratio élevé clozapine/norclozapine, obtenu avec l'adjonction de fluvoxamine (qui inhibe le CYP 1A2), permettrait d'obtenir une meilleure réponse clinique avec moins d'effets secondaires (Lu *et al.*, 2000 ; Lu *et al.*, 2004).

Le lithium fournit un autre exemple d'optimisation des doses. Ainsi, une lithiémie placée dans une limite basse (autour de 0,6 mmol/L) s'avérerait suffisante pour potentialiser le traitement d'une dépression ou prévenir les rechutes dépressives alors que des lithiémies autour de 1 mmol/L sont recommandées pour traiter l'accès maniaque ou prévenir sa rechute (Severus *et al.*, 2009).

Enfin, la durée d'exposition au traitement a une influence. Toujours pour la clozapine, il a été montré que les patients répondeurs au traitement continuaient à s'améliorer jusqu'à un an après le début du traitement (Meltzer *et al.*, 1989).

2.2. La potentialisation

2.2.1. Par la combinaison de molécules de même classe thérapeutique

Cette technique repose sur la notion de synergie pharmacologique. Dans la dépression, l'association de deux antidépresseurs avec des mécanismes d'action complémentaires a pour objectif d'agir sur le maximum de neurotransmetteurs différents (sérotonine, noradrénaline, dopamine) et ainsi des symptômes distincts. Par exemple, associer un sérotoninergique à un dopaminergique pourrait permettre de cibler conjointement le trouble émotionnel et l'asthénie. Dans d'autres cas, l'association peut servir à corriger des effets indésirables (trouble de la libido et apathie induite par un sérotoninergique) mais avec le risque d'accroître les interactions médicamenteuses.

L'association d'antidépresseurs s'est montrée, dans certaines conditions, une stratégie plus efficace que la monothérapie (Blier *et al.*, 2010) ou encore le switch d'antidépresseur (Dold et Kasper, 2017).

En revanche, dans la TRS, la combinaison de la clozapine avec des antipsychotiques antagonistes des récepteurs D2/D3 peine à montrer un bénéfice sur la symptomatologie (Honer *et al.*, 2006), probablement parce que la physiopathologie de la TRS n'est pas liée à une hyperdopaminergie mais fait intervenir davantage la voie du Glutamate/GABA (Veerman *et al.*, 2014).

2.2.2. Par la combinaison de molécules de classes thérapeutiques différentes

Là encore, il s'agit d'associer des molécules avec des mécanismes d'action complémentaires mais n'appartenant pas à la même classe de médicaments.

Dans la dépression, le principe de potentialisation le plus couramment admis est d'essayer d'interagir sur les trois monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine), en essayant d'agir par exemple :

- Sur la transmission sérotoninergique : c'est l'exemple du lithium (de Montigny *et al.*, 1983 ; Haddjeri *et al.*, 2000 ; Nelson *et al.*, 2014). Son mécanisme d'action reste incomplètement élucidé mais impliquerait une action inhibitrice sur l'inositol mono-phosphatase à l'origine d'une déplétion en inositol ainsi qu'une action inhibitrice sur le récepteur 5-HT_{2A} (Antoniadou *et al.*, 2018). Cette association a montré une efficacité dans la dépression tant en aigu que sur la prévention de la rechute (Bauer *et al.*, 2000) et sur le risque suicidaire (Cipriani *et al.*, 2013).
- Sur la transmission noradrénergique et dopaminergique : via une activité antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, comme pour les antipsychotiques de seconde génération (Blier et Blondeau, 2011). De plus, certains d'entre eux, tels que l'aripiprazole et la quétiapine agissent également sur les récepteurs 5-HT_{1A}, ce qui augmenterait la neurotransmission dopaminergique et font de ces molécules des traitements intéressants tant du point de vue de l'efficacité que de la tolérance (Citrome, 2010).
- Sur la transmission dopaminergique via un agoniste dopaminergique comme le pramipexole. Cette molécule montrerait une action antidépressive en se liant aux récepteurs D₂/D₃ dans le cortex préfrontal, l'amygdale et le thalamus médial et latéral (Ishibashi *et al.*, 2011). Le pramipexole agirait préférentiellement sur les dimensions anhédoniques et abouliques des sujets dépressifs uni ou bipolaires (Cassano *et al.*, 2004 ; Zarate Jr *et al.*, 2004).

Les preuves d'un déséquilibre de la voie glutamate/GABAergique se multipliant dans des troubles tels que la TRD, la TRS ou l'autisme, d'autres techniques de potentialisation axées sur

la modulation de cette voie se sont développées. Nous pouvons citer l'exemple du riluzole, une molécule anti-glutamatergique qui a l'indication pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (Miller *et al.*, 2012). Le riluzole agirait en inhibant les canaux sodium voltages-dépendants, réduisant ainsi la transmission glutamatergique et en favorisant la recapture du glutamate extracellulaire par les astrocytes (Pittenger *et al.*, 2008). Le riluzole a montré une efficacité sur les comportements agressifs dans l'autisme, dans les troubles liés à l'abus de substances et également dans la schizophrénie (de Boer *et al.*, 2019). Notamment, dans la TRS, une diminution des concentrations de glutamate et glutamine au niveau du cortex cingulaire antérieur a été mise en évidence après deux jours de traitement par riluzole (Pillinger *et al.*, 2019).

De façon intéressante, le bumétamide, qui antagonise le co-transporteur sodium-potassium-chlore (Na-K-Cl), NKCC1, avec pour but de diminuer le taux de chlore intracellulaire et de restaurer l'activité GABAergique, a montré une efficacité sur la symptomatologie globale dans l'autisme et une activité anti-hallucinatoire dans la schizophrénie (Kharod *et al.*, 2019).

2.2.3. Par la neurostimulation

Une autre façon de potentialiser les traitements médicamenteux est la neurostimulation qui regroupe des techniques allant du plus invasif, l'électroconvulsivothérapie (ECT) à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et au moins invasif, la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS).

2.2.3.1. L'électroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT a été introduite en France dans le traitement des maladies mentales dans les années 40. Aujourd'hui, les séances d'ECT sont réalisées sous anesthésie générale et après curarisation pour limiter les effets secondaires traumatiques. Le traitement consiste à provoquer une crise convulsive généralisée au moyen d'un courant électrique délivré par des électrodes disposées sur le scalp.

L'ensemble des recommandations françaises (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 1999 ; Haute Autorité de Santé, 2017) ou internationales (Milev *et al.*, 2016 ; Shah, 2010) s'accorde sur les modalités de réalisation de cette technique et sur son positionnement dans la stratégie thérapeutique, que ce soit dans la dépression ou la schizophrénie. Il est consensuel de retenir l'indication d'un traitement par ECT : i) en première

intention pour les patients atteints de symptôme sévères ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général) ; ii) en deuxième intention lorsque les thérapies pharmacologiques de la dépression ou de la schizophrénie se sont montrées insuffisantes ou ont été mal tolérées. Néanmoins, l'ECT apparaît être une méthode perfectible puisque 52% des TRD (Heijnen *et al.*, 2010) et 36% des TRS (Lally *et al.*, 2016) ne voient pas de bénéfice aux ECT.

La seule contre-indication absolue à l'ECT est l'hypertension intracrânienne du fait du risque d'engagement cérébral, par élévation de la pression intracrânienne lors de la crise convulsive provoquée.

Le taux estimé d'événements indésirables est d'environ 0,4% (Milev *et al.*, 2016). L'effet indésirable le plus gênant est la survenue de troubles cognitifs à type d'amnésie antérograde (sur la journée du soin) et rétrograde, généralement transitoire (diminution à distance du traitement par ECT). Il s'y associe une sensation de perte de mémoire subjective plus fréquente et concernant principalement la mémoire autobiographique (Chanpattana, 2007). Ces effets indésirables augmentent avec le nombre de séances d'ECT.

Les effets secondaires cognitifs ont été très étudiés. De nombreux essais cliniques ont été réalisés avec pour objectif d'améliorer la tolérance des ECT sur le plan cognitif, en modifiant la fréquence des séances (deux versus trois par semaine) ou le placement des électrodes (bilatérale versus unilatérale) (Kellner *et al.*, 2010).

2.2.3.2. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

La rTMS est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui repose sur le principe d'induction électromagnétique décrit par Faraday en 1831. Selon ce principe, lorsqu'un courant électrique de haute intensité et rapidement variable passe dans une bobine constituée de fil de cuivre appliquée sur le cuir chevelu, il génère un champ magnétique perpendiculaire au plan de la bobine. Le champ magnétique induit à son tour un courant électrique secondaire dans le tissu cérébral. Il existe un consensus selon lequel la stimulation répétitive à basse fréquence (rTMS-BF), c'est à dire à une fréquence inférieure ou égale à 1Hz, serait « inhibitrice » et celle à haute fréquence (rTMS-HF), c'est à dire supérieure ou égale à 5 Hz, serait « facilitatrice » sur l'activation pyramidale (Lefaucheur *et al.*, 2014). Ses principales contre-indications sont celles de l'IRM, c'est-à-dire la présence de corps étranger métallique intracérébral ou une épilepsie mal contrôlée. Le nombre d'effets secondaires rapportés est extrêmement faible et la

complication la plus sérieuse est la survenue d'une crise d'épilepsie (incidence de 0,01 à 0,1%) (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Dans la dépression, la rTMS se positionne préférentiellement comme un traitement adjuvant aux psychotropes après échec ou efficacité partielle d'un ou deux antidépresseurs (niveau de résistance peu élevée) pour traiter des épisodes non chroniques (< 2ans), sans critère de gravité (absence de symptômes psychotiques, risque suicidaire faible) (Bulteau *et al.*, 2019). Néanmoins, elle a été étudiée dans des populations avec des niveaux de résistance plus élevés, montrant des taux de réponse de 58% et 41% de rémission en fin de cure pour un protocole à 1 Hz (Brunelin *et al.*, 2014). Ceci a été confirmé pour la stimulation de type thêtaburst et le protocole classique à 10 Hz (Blumberger *et al.*, 2018).

La rTMS a également des indications dans la schizophrénie résistante, notamment dans les hallucinations résistantes où la rTMS-BF a montré une taille d'effet de 0,45 (recommandations de rang C selon le guide français d'utilisation de la rTMS) (Lefaucheur *et al.*, 2014). Des protocoles à haute fréquence (20 Hz) seraient tout aussi prometteurs et beaucoup plus courts (quatre sessions sur deux jours consécutifs pour la haute fréquence versus plus de 20 séances sur deux semaines pour la basse fréquence) (Dollfus *et al.*, 2018). La rTMS-HF (10 Hz) appliquée au niveau du CPFDL gauche a également montré une efficacité en association avec les antipsychotiques dans la symptomatologie négative, avec un effet global de 0,53 retrouvé sur 342 patients (Shi *et al.*, 2014) (recommandations de rang B) (Lefaucheur *et al.*, 2014).

Enfin, la rTMS est de plus en plus utilisée dans les TSA du fait de sa facilité d'emploi et de sa bonne tolérance globale. Une méta-analyse récente a montré un effet significatif, même si modéré, sur les comportements répétitifs et stéréotypés, le comportement social et le contrôle exécutif. Les protocoles employés étaient préférentiellement de la basse fréquence appliquée au niveau du CPFDL gauche et de la HF dans les autres localisations comme le CPFDL droit ou le cortex préfrontal médian (Barahona-Corrêa *et al.*, 2018). Cinq études rapportaient un maintien de l'effet jusqu'à six mois après l'application du traitement (Barahona-Corrêa *et al.*, 2018).

2.2.3.3. La stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS)

La tDCS (*transcranial direct current stimulation*) est une technique de neuromodulation non invasive par l'application d'un courant continu de faible intensité (1 à 2 mA) par l'intermédiaire de deux électrodes, une anode et une cathode, positionnées sur le scalp. Il s'agit d'induire une modulation de l'activité du réseau neuronal en orientant la polarisation du potentiel membranaire de repos d'un groupe de neurones. Le sens de cette modulation est dépendant de la polarité de l'électrode : i) une stimulation anodique augmente l'activité corticale et l'excitabilité neuronale ; ii) une stimulation cathodique, à l'opposé, aura un effet inhibiteur sur l'activité neuronale en abaissant le seuil d'excitabilité neuronal (Lefaucheur *et al.*, 2017).

En utilisant les paramètres usuels (une intensité de 1 à 2 mA pendant 20 minutes, avec des tailles d'électrodes comprises entre 25 et 35 cm²), la tolérance générale de la tDCS apparaît excellente (Davis et van Koningsbruggen, 2013). Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont des picotements ou des démangeaisons sous les électrodes (5% des séances) et des céphalées modérées et transitoires (2,2% des séances) (Knotkova *et al.*, 2011).

Dans la dépression, les recommandations s'appuient sur peu d'études réalisées sur des échantillons modestes à l'exception de l'étude de Brunoni *et al.* (2013) qui a inclus plus de 100 patients. Elles concluent, en ce qui concerne la dépression unipolaire, par une recommandation de niveau B pour les patients souffrant d'un épisode résistant ou non-résistant, avec ou sans co-prescriptions médicamenteuses, pour une stimulation anodique du CPFDL gauche (Lefaucheur *et al.*, 2017). Le niveau de réponse de la tDCS étant inversement corrélé au niveau de résistance médicamenteuse, sa place dans la TRD reste à définir, peut-être en la réservant davantage aux dépressions bipolaires (Blumberger *et al.*, 2012 ; Bennabi *et al.*, 2015 ; Brunoni *et al.*, 2013).

La tDCS a montré une efficacité sur les symptômes de la schizophrénie avec un effet dépendant des régions ciblées par le montage d'électrodes. Ainsi, la tDCS cathodale fronto-temporale permettrait de cibler préférentiellement les hallucinations (Brunelin *et al.*, 2012) même si aucun niveau de recommandation n'a encore été formulé (Lefaucheur *et al.*, 2017). Des études ont également été menées dans les symptômes négatifs et cognitifs avec un effet bénéfique de la tDCS anodale du CPFDL (Hoy *et al.*, 2014 ; Palm *et al.*, 2016), sans qu'il soit possible non plus de conclure à un niveau de recommandation (Lefaucheur *et al.*, 2017).

Pour ce qui est du TSA, l'utilisation de la tDCS reste encore limitée même si cette technique devrait se généraliser dans les années à venir du fait de sa facilité d'emploi, même à domicile, de son faible coût, de son extrêmement bonne tolérance et de ses multiples applications possibles. Les quelques études publiées jusqu'à présent, plutôt encourageantes, se sont intéressées à la mémoire de travail, aux capacités langagières, à l'agitation psychomotrice et à la symptomatologie globale des TSA, avec des montages très variés qu'ils soient anodal ou cathodal (Amatachaya *et al.*, 2015 ; d'Urso *et al.*, 2015 ; Van Steenburgh *et al.*, 2017).

2.2.4. Par les thérapies

Une autre façon de potentialiser les médicaments est l'adjonction de thérapies. Pour la TRD, une méta-analyse récente a mis en évidence un bénéfice à court terme sur le taux de réponse et de rémission, quel que soit le type de thérapie (Ijaz *et al.*, 2018).

La thérapie cognitivo-comportementale apparaît, quant à elle, être la thérapie la plus fréquemment recommandée dans la TRS, montrant une efficacité sur la psychopathologie générale et les symptômes positifs, avec des résultats plus incertains sur les symptômes négatifs. Les autres formes de thérapies montreraient des résultats équivalents mais sont moins étudiées (Polese *et al.*, 2019).

Dans les TSA, la situation est encore différente puisqu'en l'absence de traitement de référence, des interventions globales intégrant une approche plus comportementale telle que l'ABA (Applied Behavior Analysis), développementale telle que la TEACH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicaped Children) ou encore institutionnelle sont recommandées en première intention (HAS, 2012).

2.3. Une approche par symptômes cibles

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les troubles psychiatriques amène à distinguer des sous-phénotypes de patients dont les caractéristiques orienteraient vers un type de traitement spécifique.

Nous pourrions citer l'exemple des patients souffrant de dépression atypique chez qui ont été retrouvés une augmentation des marqueurs de l'inflammation et du syndrome métabolique comparativement à des patients présentant une dépression avec des caractéristiques mélancoliques ou des sujets contrôles (Lamers *et al.*, 2013). Ces données pourraient impliquer que ce sous-type de dépression réponde mieux à un traitement antidépresseur spécifique comme les tricycliques comparativement aux ISRS (Uher *et al.*, 2014) ou encore aux statines comme

technique de potentialisation des antidépresseurs (Kim *et al.*, 2019). Une autre illustration de cette approche par symptômes est l'utilisation du mifepristone dans la dépression avec caractéristiques psychotiques où les taux de cortisol seraient particulièrement élevés (Blasey *et al.*, 2011 ; Belanoff *et al.*, 2002).

C'est également ce que propose la neurostimulation en ciblant les hallucinations, les symptômes négatifs ou cognitifs dans la schizophrénie. Cette approche par symptômes est déjà ce qui est pratiquée dans d'autres spécialités médicales comme la cardiologie où des statines sont introduites pour équilibrer le bilan lipidique, des bêta-bloquants pour rétablir la dysfonction ventriculaire ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour faire diminuer la tension artérielle (Ibanez *et al.*, 2018).

En conclusion, de nombreuses techniques sont à la disposition des cliniciens pour améliorer la prise en charge des troubles psychiatriques résistants. L'enjeu semble de bien phénotyper les patients et d'essayer de cibler les interventions selon les mécanismes potentiellement impliqués. Dans cette seconde partie de ce travail, nous proposons de présenter nos travaux originaux sur les différentes techniques de potentialisation en ayant tout d'abord une approche par symptômes : l'agressivité dans les TSA en faisant de la translation (utilisation d'une molécule, la clozapine, ayant montré une efficacité dans l'agressivité chez les schizophrènes) ou encore les troubles des fonctions exécutives dans les TSA (en faisant cette fois-ci de l'innovation par l'utilisation de la tDCS). Enfin, nous étudierons les effets de la potentialisation de la clozapine par une technique de neurostimulation, l'ECT, avant de nous intéresser à une combinaison innovante, rTMS et ECT, dans la dépression pharmacorésistante.

CHAPITRE 2 : Etudes d'optimisation des traitements dans l'autisme, la schizophrénie et la dépression.

CHAPITRE 2 : Etudes d'optimisation des traitements dans l'autisme, la schizophrénie et la dépression.

1. L'utilisation de la clozapine dans les troubles du comportement de l'autisme

Les patients avec autisme présentent fréquemment des troubles du comportement ou « comportements-défis » qui interfèrent avec leur qualité de vie et leur prise en charge. Ces troubles du comportement sont d'autant plus fréquents qu'une déficience intellectuelle est associée au TSA. Différentes thérapeutiques, qu'il s'agisse de chimiothérapies ou de thérapies comportementales, peuvent améliorer les comportements-défis des patients avec TSA. Les antipsychotiques atypiques comme l'aripiprazole et la rispéridone sont les traitements qui ont montré le plus haut niveau de preuve dans cette indication (McDougle *et al.*, 2008 ; Parikh *et al.*, 2008). Néanmoins, le taux de non-répondeurs est important : de 30 à 50 % en fonction des molécules (Shea *et al.*, 2004 ; Owen *et al.*, 2009). La clozapine ayant montré une efficacité sur l'agressivité dans la schizophrénie, cette molécule a été proposée comme traitement de seconde intention pour prendre en charge les comportements-défis qui résistent aux autres traitements.

La littérature compte 17 cas de patients autistes, âgés de 8 à 34 ans, traités par clozapine pour des troubles du comportement n'ayant pas répondu à la rispéridone ou à l'aripiprazole. Sous clozapine, les troubles du comportement étaient diminués de 40 à 80% sur une médiane de suivi de 6 mois (de 15 jours à 5 ans) (Beherec *et al.*, 2011 ; Chen *et al.*, 2001 ; Gobbi et Pulvirenti, 2001 ; Lambrey *et al.*, 2010 ; Yalcin *et al.*, 2016 ; Zuddas *et al.*, 1996). L'efficacité et la tolérance à long terme (plus de 5 ans) n'avaient encore jamais fait l'objet de publications. Dans ce contexte, nous avons réalisé un suivi à long terme de la première cohorte de Béhérec *et al.* (2011) et voulu répliquer ses résultats sur une population plus importante de patients avec autisme (Rothärmel *et al.*, 2018).

Nos résultats sur la première cohorte ont mis en évidence un maintien de l'efficacité de la clozapine à long terme (en moyenne 11 ans), sans effet secondaire grave noté. L'étude de réplication sur 13 sujets a confirmé l'efficacité de la clozapine sur les troubles du comportement à type d'hétéro et d'auto-agressivité chez les patients avec autisme (diminution de 65,2% du nombre de jours avec passage à l'acte). La tolérance s'est aussi révélée bonne dans cette deuxième cohorte, avec néanmoins l'apparition d'un syndrome métabolique. Les autres effets

secondaires (constipation, tachycardie, hypersialorrhée, sédation, énurésie) sont apparus transitoires ou corrigeables avec des traitements symptomatiques.

Malgré ces résultats encourageants, l'absence d'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo avec la clozapine implique de la réserver aux patients n'ayant pas répondu aux agents conventionnels et dont les troubles du comportement auto ou hétéro-agressif impactent fortement la qualité de vie.

Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder

Efficacy and Tolerance

Maud Rothärmel, MD,* Fanny Szymoniak, MD,* Charlotte Pollet, MD,† Laurène Beherec, MD,‡
 Pierre Quesada, MD,* Sophie Leclerc, MD,*§ Amina Belhaine, MD,*§
 Antoine Rosier, MD,§ and Olivier Guillin, MD, PhD*§||¶

Abstract:

Background: Autism spectrum disorders (ASDs) are neurodevelopmental disorders that comprise wide graduated clinical expressions but similar core symptoms (repetitive, stereotyped behavior, and social communication disabilities). Many patients with ASD have disruptive behaviors like aggressiveness, temper tantrums, or self-injury that interfere with their socializations, their learning abilities, and their quality of life. These behaviors represent a common target for pharmacology. Beherec et al (*J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:341–344) (first cohort), showed the efficacy of clozapine on disruptive behaviors in 6 patients with autism who were older than 16 years. The aim of this study was to assess the efficacy and tolerance of clozapine in a new cohort and the long-term effect in our first cohort.

Procedures: Concerning the replication study, we conducted a retrospective study of the changes of aggressive behaviors for all patients with ASD who were treated with clozapine from 2011 to 2017. Disruptive behaviors were monitored from 1 to 6 months before and after the initiation of the clozapine.

Results: All the patients of the first cohort were still on clozapine after an average of 11 ± 2.6 years, with the same efficacy and no serious adverse effect was noted. For the replication study, 13 patients were included. Clozapine resulted in a significant decrease in the number of the days with aggression (65.2% + 32.6%). Once again, no serious adverse effect was notified. All the patients had a better quality of life.

Conclusions: Our study confirms that clozapine could be an efficacious and well-tolerated treatment for ASD patients with disruptive behaviors who do not respond to other antipsychotics on the long term.

Key Words: autism spectrum disorders, clozapine, disruptive behavior, tolerance

(*J Clin Psychopharmacol* 2018;38: 00–00)

Autism spectrum disorders (ASDs) are neurodevelopmental disorders with different intensities but identical core symptoms: abnormalities in communications, social awareness and skills, and the presence of restrictive and stereotyped patterns of behaviors, interests, and activities. The impact of this disorder varies according to the severity of the symptoms but also due to the comorbidities.

From the *University Department of Psychiatry, Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen; †Clinique Océane, Le Havre; ‡Department 75G23, Centre Hospitalier Maison Blanche, Paris; §Centre Ressource Autisme Haute Normandie, Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen; ||CHU de Rouen; and ¶Normandy University, Faculté de Médecine, Rouen, France.

Received January 31, 2018; accepted after revision August 27, 2018.

Reprints: Maud Rothärmel, MD, Department of Psychiatry 76G03, Centre Hospitalier du Rouvray, 4 Rue Paul Eluard, 76300 Sotteville-lès-Rouen, France (e-mail: maud.rotharmel@ch-lerouvray.fr).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0000000000000955

For instance, 70% of ASD have an intellectual disability and are more likely to exhibit disruptive behaviors like aggression, severe tantrum, self-injury, and destruction.¹ Disruptive behaviors can be dangerous for the patient but also for the caregivers. Such behaviors tend to worsen the quality of life of these patients by a 5-fold increase in psychiatric hospitalizations² and also by restraining their environments³ and by decreasing their learnings.⁴ Aggressiveness is also associated with an increase of psychotropic treatments and a more severe functional impairment as well as a worsened prognosis. Antipsychotics are the most efficient treatments for these disruptive behaviors.^{5,6} For patients with ASD, risperidone and aripiprazole proved to be a very effective cure for treating irritability in patients with autism. They have been approved since 2006 (risperidone) and 2009 (aripiprazole). However, 30% un-

to 50% of the patients did not respond to risperidone^{7,8} or aripiprazole.^{9,10} Clozapine has largely shown efficiency for aggressiveness of schizophrenic patients but is less documented for patients with ASD.¹¹ The use of clozapine in ASD is off label in France. However, our team reported 6 patients with ASD and treatment-resistant disruptive behaviors, which were improved by clozapine with a decrease of 50% in behavioral disorders in 2011.¹² At that time, the tolerance of clozapine was good (white blood cell count and extrapyramidal effects), apart from a significant weight gain (14.3 ± 10.9 kg/31.5 ± 24 lb), the occurrence of metabolic syndrome for one patient, and tachycardia for another one. Currently, there are still limited data regarding the use of clozapine in patients with ASD and more particularly regarding its long-term safety.^{11,13} In the literature, we count 17 ASD patients aged from 8 to 34 years treated with clozapine for disruptive behaviors.^{12,14–19} We do not consider patients with ASD and psychiatric comorbidities like schizophrenia.^{19,20} The efficacy varies from a 40% to 80% decrease in aggressive behaviors during a median follow-up of 6 months (ranging from 15 days to 5 years).

The aim of this study was both to assess the efficacy and the tolerance of clozapine on a long-term and for a wider population than in our initial report. To do so, we described the evolution of our first 6 patients of Beherec 6 years after her study (first cohort). We also conducted a replication study (replication cohort) for all patients who have been treated with clozapine in our institution since 2011. We laid the hypothesis that clozapine would reduce aggressiveness for patients with ASD and that this treatment would be well-tolerated in a long-term period.

MATERIAL AND METHODS

Long-Term Efficacy and Tolerance

Regarding the study of both efficacy and tolerance of clozapine on long term, we searched for the evolution of the 6 patients in the first cohort (see Beherec et al¹²). We took into account the

sociodemographical criteria: their residences, their living conditions, and the relationships with their families. We also analyzed their current treatments, the notified adverse effects, the previous biological data (white blood cell and neutrophil counts, fasting blood sugar, high-density lipoprotein, fasting triglycerides), and the previous clinical parameters (extrapyramidal symptoms, waist circumference, body mass index [BMI], blood pressure, pulse).

Replication Study

For the replication study, we conducted a retrospective study according to the methodology described in Beherec et al. We included all patients with ASD according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* criteria treated by clozapine for disruptive behaviors who had a follow-up in the Rouvray Hospital (France) between 2011 and 2017. We selected 3 categories of disruptive behaviors according to the Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation (DC-LD, 2001): aggressiveness toward others, self-injury, and material destruction. The data concerning behavior were collected from the medical record, the nurses, and the educative reports. Each day was classified as “with” or “without” self-injury, assaulting others and objects destructions, and then more generally: “with” or “without” aggression. Two periods were considered: the first one was the span of 1 to 6 months before the onset of clozapine and the second period was that of the 1 to 6 months after clozapine administered with stable dose. We recorded the same clinical and biological parameters before and after clozapine than in the study on the long term. Every adverse effect and drug received before and during clozapine was notified. The quality of life of the patients before and af-

ter clozapine was assessed according to different criteria: a long-term hospitalization, iterative hospitalizations in psychiatry or within the department of somatic care in charge of disruptive behavior disorders, and the use of therapeutic isolation room or restraints. We considered the following items as positive elements: life in an adapted institution, life at home, sport, music or other activities, and a part-time or full-time schooling/work.

Metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program-AT III guidelines with the presence of 3 criteria among 5 criteria (waist circumference, >102 cm [male], >88 cm [female]; fasting triglycerides, ≥ 1.5 g/L; fasting blood sugar, ≥ 1.0 g/L; high-density lipoprotein, <0.4 g/L [male], <0.5 g/L [female]; blood pressure, $\geq 130/85$). Other single risk factors of cardiovascular disease had been considered in this special population²¹: obesity (BMI, ≥ 30 kg/m²), hypertriglyceridemia (fasting triglycerides concentration, ≥ 2 g/L), hypertension (systolic/diastolic blood pressure, $\geq 140/90$ mm Hg and/or on hypertensive medication), and hyperglycemia (fasting blood glucose level, ≥ 1.26 g/L or on insulin or hypoglycemic medication).

All the families and legal guardians of the patients gave their agreements for the collection of the retrospective data.

Statistical Analysis

The characteristics of the patients were largely described using the usual parameters, that is, mean, standard deviation, median, and range for quantitative characteristics and frequencies for categorical characteristics.

The changes of the primary outcome (number of days with aggression) before and after clozapine were assessed with the non-parametric Wilcoxon test for paired samples. The same strategy was applied for the secondary outcomes (number of days with aggression toward others, self-injury and material destruction, biological data, and clinical parameters).

RESULTS

Efficacy and Tolerance on Long Term

The 6 patients of the first cohort were 3 female and 3 male subjects aged 35.7 ± 6.8 years in average. All the patients are still treated with clozapine. The mean duration of the follow-up was 11 ± 3 years (ranging from 8 to 15 years). No death or life-threatening adverse effect was notified for the patients. There are all living in institutions or can be (a patient is still hospitalized spending part time [20%] in an institution for patients with ASD while still on a waiting list for a specialized establishment). The improvement of the quality of life initially notified is stable for all these patients. The behavior disorders remain weak and compatible with life in a special institute.

Concerning the long-term tolerance of the clozapine, we noticed a metabolic syndrome for 1 patient. Other adverse effects were as follows: obesity (1 patient; BMI, 30.7 kg/m²), constipation (all the patients; with a subocclusive syndrome for 1 patient), enuresis (3 patients), and hypersialorrhea (3 patients). Weight gain was observed for most of the patients (4 over 6) with an average increase of 3.12 ± 5.48 points on the BMI.

In the end, the efficacy of the clozapine remains stable over time for these 6 patients. The long-term tolerance was roughly good, with one metabolic syndrome for a patient, obesity for another, and an increasing vigilance concerning the constipation for another. Nevertheless, the balance benefit-risk is in favor of the clozapine for all the patients and the improvement of the quality of life persisted over time.

Replication Study

Thirteen patients with severe ASD were included in this study. Their clinical characteristics are presented in Table 1. They were 2 female and 11 male subjects (21 ± 5 years). According to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, the diagnoses were as follows: typical autism for 8 patients, atypical autism for 3, and nonspecified autism for 2 patients (1 mutation of SHANK 3 for 1 patient). The mean Childhood Autism Rating Scale scores of the sample was 37.5 ± 7.6 with a median of 35 (range, 26.5–51.5). The 30-point threshold is typically used as an index of severity. Four patients did not have any mental retardation. Mental retardation was slight for 1 patient, moderate for 2 patients, and severe for the 6 others.

The most frequently disruptive behaviors were other-assaulting and objects-destruction (11/13). Self-harming was noticed for 8 of the 13 patients. Twelve patients had received risperidone (92.3%), which is the only treatment recommended for aggressive behaviors in autism. Seven patients had received at least one first-generation antipsychotic (53.8%). All the patients had received second-generation antipsychotics and 8 of them had been treated with an antiepileptic drug. The mean dose of clozapine was 346.2 ± 131.4 mg/d. Patient 13 was excluded from the analysis because she had a different clinical profile: she had sporadic yet serious self-harming behaviors (magnets, staples, and batteries ingestion, which had led to 3 laparotomies in emergency). Our main criterion was not adapted for her. Thus, we opted for a case report.

Efficacy on Aggressive Behaviors

The behavioral data have been collected on a 287 days duration, which represents 9.4 months, with a minimum of 1 month before clozapine and 2 months after and a maximum of 6 months before and 6 months after (Table 2).

TABLE 1. Demographics, Diagnosis of the 13 Patients

Patient	Sex	CIM 10 Diagnosis	CARS Score	Mental Retardation	Age at Onset of Clozapine (Years)	Time Under Clozapine, mo	Disruptive Behavior
1	M	Typical autism	38	Severe	15	80	1, 2, 3
2	M	Typical autism	43	Severe	23	19	1, 2, 3
3	M	Typical autism	51.5	Moderate	13	37	1, 2, 3
4	M	Typical autism	35	Absent	18	15	1, 2
5	F	Atypical autism	50	Severe	20	15	1, 2, 3
6	M	Typical autism	33	Severe	19	23	1, 2, 3
7	M	Typical autism	43	Moderate	24	26	1, 2, 3
8	M	Typical autism	37.5	Severe	22	19	1, 2
9	M	Atypical autism	33.5	Absent	17	7	1, 2
10	M	Nonspecified autism	35	Severe	33	18	1, 2
11	M	Atypical autism	26.5	Absent	20	5	1, 2
12	M	Nonspecified autism	34	Slight	24	2	3
13	F	Typical autism	27.5	Absent	25	15	3

Disruptive behavior: 1, objects-destroying; 2, other-assaulting; 3, self-harming. CIM-10 indicates International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; CARS, Childhood Autism Rating Scale.

Before clozapine, the mean proportion of days with “total aggressiveness” was $51.2\% \pm 32.6\%$, and after it, the proportion was $17.6\% \pm 19.9\%$ (mean decrease of 65.2%). The difference between the days with “total aggressiveness” before and after clozapine was significant ($P = 0.00324$) (Fig. 1). The proportion of days with objects-destroying decreased of $77.3\% \pm 23.6\%$ ($P = 0.0380$) and the proportion of days with other-assaulting of $62.3\% \pm 35.1\%$ ($P = 0.000510$). Regarding self-harming, we observed a $76.5\% \pm 28.9\%$ decrease ($P = 0.0247$) (Table 2).

Patient 13 (aged 25 years) had self-harming behaviors since she was 18 years old. At the beginning of the year 2016, she was hospitalized with the aim of initiating clozapine. The dose was gradually increased until 350 mg/d. During the phase of increase, she completed 11 acting out (ingestion of staples, batteries, or buttons). After clozapine was administered (450 mg/d), the autoaggressive behaviors quickly decreased. She described a relief of anxiety without sedation. Afterward, she did not complete any acting out and the autoaggressive ideas disappeared 6 months after the introduction of clozapine. She went back to high-school.

The Number of Medications Received by the Patients

During the period “before clozapine,” the patients received 3.85 ± 1.28 psychotropic drugs and 3.15 ± 1.52 after clozapine. The difference was not significant. The drugs that decreased the most were benzodiazepines and antihistaminics. The total antipsychotic dose, translated in chlorpromazine equivalents (CPZ eq), was reduced (1181 ± 1063 CPZ eq vs 887 ± 447 CPZ eq), but the difference was not significant.

Tolerance of Clozapine

The tolerance and the efficacy on quality of life of clozapine were considered for a period longer than the one used for the determination of efficacy (2 months to 6 years). The tolerance was good in general. No life-threatening adverse effect was observed. Weight gain was noted in most of the patients with an average BMI of 24.65 ± 5.66 before clozapine and 25.96 ± 5.01 after clozapine. Among our 13 patients, only one (patient 11) developed a metabolic syndrome after the onset of clozapine. Blood pressure was the metabolic criterion, which was most frequently found after the onset of clozapine (2 patients before clozapine onset and 5 patients with clozapine). Five patients exceeded the threshold for metabolic syndrome criteria for blood pressure, 3 patients for the high-density lipoprotein, and 2 patients for the fasting triglycerides. If we consider the single cardiovascular risk factors, no patient reached the obesity, hypertension, and hyperglycemia limit. Two patients had a hypertriglyceridemia (4.09 and 5.01 g/L) for which an antilipemic has been introduced.

Constipation was common (13/13) but did not cause hospitalization for occlusion syndrome and was easily managed with the use of osmotic laxative and pyridostigmine. Enuresis was present for nine patients. Hypersialorrhea occurred for 8 patients. Three patients had a tachycardia after the onset of clozapine but were efficiently treated with β -blockers.

Only one patient developed an extrapyramidal syndrome and was medicated with lorazepam. One epileptic patient (patient 5) had more frequently seizures with clozapine. The treatment could be maintained by increasing antiepileptic drugs and by reducing clozapine.

TABLE 2. Proportion of Days With Aggression Before and After Clozapine for the Different Sorts of Aggressiveness

Disruptive Behaviors	Before Clozapine		After Clozapine		Decrease of Days With Aggression, %	Wilcoxon Test Value of <i>P</i>
	No. Days With Aggression	Proportion of Days With Aggression, %	No. Days With Aggression	Proportion of Days With Aggression, %		
Total aggressiveness	56.1	51.2	24.1	17.6	65.2	0.00324
Objects-destroying	32.3	24	10.5	7	77.3	0.00380
Other-assaulting	41.6	33	15.9	12	62.3	0.00510
Self-harming	27.1	28	3.7	3	76.5	0.0247

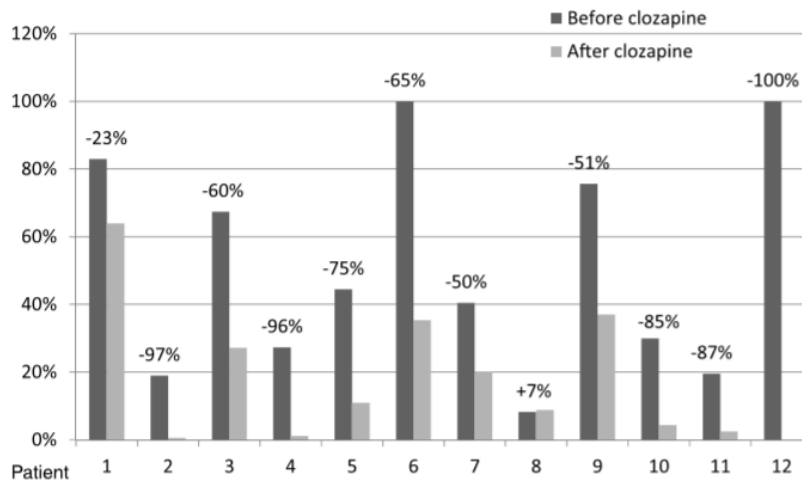


FIGURE 1. Proportion of days with “total aggressiveness” before and after clozapine for each patient, with the frequency decrease expressed in percentage of the initial aggressiveness.

One patient (patient 9) had a leukopenia (1.5 G/L neutrophils) with clozapine. He also had mood fluctuations and thus lithium was introduced. With lithium, neutrophils increased and the white blood cell count remained stable afterward.

Efficacy on Quality of Life

All the patients have experienced substantial benefits from clozapine. Ten of them did not have any rehospitalizations after clozapine and could carry on living in institutions or in their homes. Five patients were students, and one of them was looking for a job. The hospitalizations could not be prevented for 2 patients by the introduction of clozapine. However, there was no need of the therapeutic isolation room or restraints for them. The patients were more quiet and involved in the activities of the institution. For patient 8, even if the frequency of disruptive behaviors did not decrease during the 6 months after clozapine, his quality of life improved with an output of the therapeutic isolation room.

DISCUSSION

In our replication study, clozapine significantly improved the disruptive behaviors when considered as a whole (65% in average). Our results confirm the results of our first cohort on a twicely bigger sample and show a specific effect of clozapine on different types of aggressiveness: others-assaulting, objects-destroying, but also on self-aggressiveness. Moreover, the study of the first 6 patients shows that clozapine is effective on a long-term period (between 8 and 15 years).

Yet, this study has several limitations: (1) it was a retrospective open-label study; (2) the sample remained weak and we did not have enough patients to consider confounding factors in a multivariate analysis; (3) we used a dichotomous variable (aggression versus nonaggression) and it did not detect the intensity changes in aggressiveness as is the case with patient 8. Indeed, his quality of life improved even if the frequency of aggressiveness did not decrease; (4) standardized measure of aggression such as the autism behavior checklist was not used; (5) some data were not available as the low-density lipoprotein cholesterol. However, the sample was large¹³ compared with the literature on the subject (17 patients in total) and the highlighted effect in this study was significant. Moreover, we did not consider the

patients with a psychotic comorbidity like schizophrenia and we included both patients with intellectual disability and with “high intellectual level.”

As far as we know, our study comprises the largest number of patients with autism for whom a significant effect of clozapine on self-aggressiveness was shown. In a 12-year-old child, the score at the Self-Injurious Behavior Questionnaire decreased from almost 50% after clozapine.¹⁴ In our first cohort, a patient with self-aggressiveness was also included. The clozapine was effective in this case, but it was not possible to show a statistical significance.¹² This effect of clozapine has been described in conditions other than autism and particularly in schizophrenia.^{11,22} The case of patient 13 suggested that the effect of clozapine on self-aggressiveness could be mediated by an anxiolytic effect and not a sedative effect.

Our study also highlighted an effect of clozapine on the quality of life in terms of place of living, absence of hospitalization, and recourse to a therapeutic isolation room or restraints. This improvement has been shown in 16 of our total sample and even for patient 8 who did not respond in terms of frequency of disruptive behaviors. This patient was able to live safely in the psychiatric ward without any recourse to a therapeutic isolation room. Through the lifespan, people with autism experienced a much lower quality of life compared with people without autism.²³ However, few studies focus on the effect of the psychotropic drugs in relation to the quality of life of the autistic patients and more particularly among adults with mental retardation.²⁴ We only found 3 reports that described an improvement in quality of life for patients with autism under clozapine (transfer to an appropriate institution,¹² lifting of contains,¹⁶ and access to a rehabilitation program²¹). This information could steer clinicians toward treating patients with ASD. Thus, we will recommend areas of further study in pharmacotherapy and quality of living research in this context.

The tolerance on a short- and medium-term period was good: no patient died and there was no severe adverse effect requiring any withdrawal of the treatment. Only one metabolic syndrome has been described. The adverse effects reported in our sample were consistent with the literature: gain weight, constipation, tachycardia,¹² sedation and nocturnal enuresis,^{14,19} and hypersialorrhea.¹⁹ All these effects could be managed by reducing the dose of clozapine or by prescribing symptomatic medications. Concerning the tolerance, the mean duration of the study of clozapine was

20.3 ± 26 months with a median of 10 months (ranging from 15 days to 5 years maximum) in the literature. For the first time, we have been able to study the tolerance of clozapine on a long-term period (11 years in average) for the patients studied by Beherec. The tolerance was still good, with a favorable benefit/risk ratio. To conclude, clozapine could be an efficient and well-tolerated treatment even in the long-term period treating disruptive behaviors not responding to first-line antipsychotic drugs for patients with ASD. Clozapine can improve the quality of life of these patients. It might be used shortly after other treatments, which would have proved inefficacious.

ACKNOWLEDGMENT

We acknowledge Ms Charlotte Le Goadec for her readings.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Matson JL, Rivet TT. Characteristics of challenging behaviours in adults with autistic disorder, PDD-NOS, and intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil*. 2008;33:323–329.
- Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, et al. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121:e441–e448.
- Tyrer F, McGrother CW, Thorp CF, et al. Physical aggression towards others in adults with learning disabilities: prevalence and associated factors. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50:295–304.
- Herzinger CV, Campbell JM. Comparing functional assessment methodologies: a quantitative synthesis. *J Autism Dev Disord*. 2007;37:1430–1445.
- McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA, et al. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:15–20.
- Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:157–178.
- Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2004;114:e634–e641.
- McCracken JT, McGough J, Shah B, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med*. 2002;347:314–321.
- Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:1110–1119.
- Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 2009;124:1533–1540.
- Frogley C, Taylor D, Dickens G, et al. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:1351–1371.
- Beherec L, Lambrey S, Quilici G, et al. Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:341–344.
- Politte LC, McDougle CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:1023–1036.
- Zuddas A, Ledda MG, Fratta A, et al. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153:738.
- Gobbi G, Pulvirenti L. Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26:340–341.
- Chen NC, Bedair HS, McKay B, et al. Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:479–480.
- Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M, et al. Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20:79–80.
- Gunes H, Tanidir C, Erdogan A. Effective use of aripiprazole augmentation in a clozapine-treated adolescent with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25:727–728.
- Yalcin O, Kaymak G, Erdogan A, et al. A retrospective investigation of clozapine treatment in autistic and nonautistic children and adolescents in an inpatient clinic in Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:815–821.
- Sahoo S, Padhy SK, Singla N, et al. Effectiveness of clozapine for the treatment of psychosis and disruptive behaviour in a child with Atypical Autism: a case report and a brief review of the evidence. *Asian J Psychiatr*. 2017;29:194–195.
- Clerici M, Bartoli F, Caretta D, et al. Cardiovascular risk factors among people with severe mental illness in Italy: a cross-sectional comparative study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:698–702.
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:82–91.
- Van Heijst BF, Geurts HM. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis. *Autism*. 2015;19:158–167.
- Moyal WN, Lord C, Walkup JT. Quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders: what is known about the effects of pharmacotherapy? *Paediatr Drugs*. 2014;16:123–128.

2. La tDCS dans l'autisme

Toujours selon une approche par « biomarqueur » des TSA, nous nous sommes intéressés à une autre problématique invalidante qui est le déficit des fonctions exécutives. Le trouble des fonctions exécutives (TFE) est présent pour la plupart des personnes avec TSA, même si elles n'ont pas de déficience intellectuelle (Hill, 2004). Les fonctions exécutives (FE) sont les fonctions cognitives qui permettent d'accomplir une tâche dans une nouvelle situation. Il s'agit de fonctions de contrôle de haut niveau qui interviennent dans de nombreux processus cognitifs comme l'initiation, la planification, la flexibilité, l'inhibition et le contrôle exécutif (fonction de correction). Ces fonctions sont liées à la mémoire de travail et aux processus attentionnels. Le TFE ou syndrome dysexécutif souffre de l'absence de critères diagnostiques précis et consensuels en raison de sa complexité à le modéliser et à l'investiguer. Cependant, il est usuellement décrit sous la forme de perturbations à des épreuves neuropsychologiques cognitives (comme le test d'assortiment de cartes de Wisconsin, le test de Stroop, le Trail Making Test, les fluences verbales...) ou sur le plan comportemental (sont ainsi décrits une perte d'initiative, une aboulie, une désorganisation, une anosognosie, une distractibilité mais aussi une irritabilité ou une euphorie, des persévérations...) (Ritter *et al.*, 2014).

Le TFE, et en particulier le déficit de flexibilité mentale et de planification, est associé à l'anxiété et à la dépression dans l'autisme sans déficience intellectuelle (Lawson *et al.*, 2015 ; Wallace *et al.*, 2016). Ces difficultés entraînent une diminution de la capacité d'adaptation et d'autonomie (Noggle *et al.*, 2014). Jusqu'à présent, le seul traitement spécifique du TFE est la remédiation cognitive mais ce traitement demande beaucoup de temps (Miyajima *et al.*, 2016) et les professionnels formés ne sont pas facilement accessibles.

A ce jour, aucune anomalie cérébrale structurelle n'a été détectée chez les adultes autistes en comparaison des sujets dit « neurotypiques » (Griebeling *et al.*, 2010 ; Riedel *et al.*, 2014). Cependant, des anomalies fonctionnelles au niveau des zones cérébrales impliquées dans le TFE, à savoir le cortex préfrontal, ont été notées chez des patients autistes (Luna *et al.*, 2002). Comme évoqué précédemment, il pourrait y avoir des anomalies de la voie GABAergique (voie inhibitrice) avec un déséquilibre de la balance excitation/inhibition en faveur de l'excitation au niveau préfrontal (Casanova *et al.*, 2002 ; Enticott *et al.*, 2010). Au niveau microscopique, des altérations des structures inhibitrices corticales peuvent être observées entraînant un défaut inhibiteur (Casanova *et al.*, 2002).

Pour faire face à ce défaut inhibiteur dans l'autisme, des résultats prometteurs ont été obtenus par plusieurs études non invasives de neurostimulation (Oberman *et al.*, 2015). Tout d'abord, des séances de stimulation magnétique transcrânienne répétitive à basse fréquence (LF-rTMS) ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral gauche (CPFDL) ont montré une amélioration de la discrimination visuelle chez des enfants, adolescents et adultes avec autisme dit à « haut fonctionnement ». La LF-rTMS inhiberait la réponse aux stimuli non cibles (Sokhadze *et al.*, 2009) et/ou augmenterait la réponse aux stimuli cibles (Baruth *et al.*, 2010). La LF-rTMS améliorerait également le contrôle de l'erreur et la fonction de correction. Les résultats concernant l'efficacité de la rTMS sur ces deux dernières dimensions, qui constituent le contrôle exécutif, ont été reproduits dans une étude de la même équipe en 2012 (Sokhadze *et al.*, 2012). La rTMS apparaît donc un outil thérapeutique intéressant mais a l'inconvénient d'être contre-indiqué chez les patients souffrant d'épilepsie. Or, le taux de prévalence de l'épilepsie dans l'autisme est précisément plus élevé que dans la population générale, même chez les patients atteints de TSA sans déficience intellectuelle (environ 5 % à 40 % contre 0,5 % à 1 % dans la population générale (Amiet *et al.*, 2013)).

Nous avons vu qu'il existe une autre technique non-invasive de neurostimulation qui a l'avantage de ne pas induire d'effets secondaires graves et notamment d'épilepsie, contrairement à la rTMS (Nitsche *et al.*, 2003) : la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). La tDCS a montré une efficacité sur le TFE dans la schizophrénie (Demirtas-Tatlidede *et al.*, 2013), la maladie de Parkinson (Doruk *et al.*, 2014) et chez les volontaires sains (Dockery *et al.*, 2009). Grâce à un effet inhibiteur sur le CPFDL de la cathode, la tDCS pourrait diminuer l'excitabilité corticale et ainsi améliorer l'attention sélective (Dockery *et al.*, 2009). Ce faisant, une meilleure sélection de l'information serait possible au niveau neuronal (Dockery *et al.*, 2009). Quelques auteurs ont rapproché les symptômes comportementaux de l'autisme avec le défaut d'inhibition neuronale dans certaines régions corticales spécifiques, parmi lesquelles le CPFDL (Casanova *et al.*, 2006 ; Enticott *et al.*, 2010).

Ainsi, dans l'autisme, nous avons fait l'hypothèse que la tDCS cathodale pourrait permettre une amélioration du TFE en rétablissant l'équilibre inhibition/excitation au niveau cortical. Le syndrome dysexécutif peut être considéré comme une cible importante des interventions visant à améliorer le fonctionnement global, l'autonomie et l'adaptation chez les adultes avec autisme sans déficience intellectuelle (Ameis *et al.*, 2017).

A notre connaissance, notre étude pilote (Rothärmel *et al.*, 2019) est la première qui s'est intéressée à l'effet de séances répétées de tDCS cathodale appliquées au niveau du CPFDL gauche sur les fonctions exécutives de patients avec TSA sans déficience intellectuelle. Elle a retrouvé des résultats prometteurs à la fois sur le syndrome dysexécutif comportemental (évalué par l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental et l'Echelle d'évaluation des Comportements Répétitifs et Restreints: amélioration de 23% à 10 jours de traitement) mais aussi sur les processus cognitifs tels que l'initiation (évaluée par le Trail Making Test A) et la flexibilité (évaluée par le Trail Making Test B, les fluences verbales formelles et le nombre d'erreurs totales au modified Wisconsin Card Sorting Test). Les améliorations des fonctions exécutives étaient supérieures à celles d'un groupe de sujets sains non traités évalués à deux reprises à un mois d'intervalle. L'effet cognitif positif mis en évidence dans notre étude n'est donc probablement pas lié exclusivement à l'effet d'apprentissage. De plus, l'acceptabilité de la tDCS par les sujets avec TSA était excellente.

Devant ces résultats encourageants, il apparaît nécessaire de mener une étude randomisée en double aveugle sur un plus grand nombre de sujets en évaluant l'effet de la tDCS sur d'autres fonctions cognitives (mémoire verbale, mémoire visuelle, attention, cognition sociale) ainsi que sur la thymie et l'anxiété. De plus, il convient de contrôler la spécificité du cortex préfrontal en ajoutant un troisième bras actif sur la jonction temporo-pariétale, impliquée dans la cognition sociale (Donaldson *et al.*, 2018). Un éventuel effet placebo pourrait également être mis en lien avec les capacités d'abstraction et de théorie de l'esprit des personnes avec autisme. Enfin, nous proposons d'étudier l'effet à court et moyen terme (3 mois) de cette technique. Cette étude a fait l'objet d'une demande de financement auprès de la Fondation de France et si elle était acceptée pourrait débuter en 2020 en partenariat avec le Centre de Référence pour Autisme de Normandie-Seine-Eure et le service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent du Centre Hospitalo-Universitaire Régional de Lille.

Si les résultats de cette étude pilote se trouvaient confirmés, la tDCS pourrait constituer un traitement simple, bien toléré et peu onéreux pour améliorer le fonctionnement et l'autonomie des personnes avec autisme.

A Prospective Open-Label Pilot Study of Transcranial Direct Current Stimulation in High-Functioning Autistic Patients with a Dysexecutive Syndrome

Maud Rothärmel^a Virginie Moulrier^{a,e} Marianne Vasse^a Clémence Isaac^e
Mathieu Faerber^b Bilal Bendib^a Iris Mirea-Grivel^a Gaëlle Opolczynski^a
Antoine Rosier^b Olivier Guillin^{a-d}

^aUniversity Department of Psychiatry, Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen, France; ^bCentre Ressource Autisme Normandie Seine Eure, Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen, France; ^cCHU de Rouen, Rouen, France; ^dFaculté de Médecine, Normandy University, Rouen, France; ^eEPS Ville Evrard, Unité de Recherche Clinique, Neuilly-sur-Marne, France

Keywords

Executive functions · Transcranial direct current stimulation · Autism

Abstract

Background: Executive functions (EF) are often impaired in autism spectrum disorder (ASD). Such dysfunctions are associated with anxiety, depression, and a lack of autonomy. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been shown to enhance EF in healthy adults and clinical populations and to improve working memory – a component of the EF – in adults with high-functioning ASD (HF-ASD). We hypothesized that tDCS could improve the EF of HF-ASD patients. Such enhancement could improve their adaptive behaviors. **Method:** Eight patients with HF-ASD received 10 consecutive cathodal tDCS sessions (2 mA) over the left dorsolateral prefrontal cortex (F3) for 15 min each in an open trial. EF (with the Stroop test, Trail Making Test [TMT] A and B, Modified Wisconsin Card Sorting Test [mWCST], and Verbal Fluency Test) and behavioral dysexecutive syndrome (with the Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory and the Repetitive and Restricted Behaviour scale) were assessed before

and 10 days after treatment. **Results:** This study showed significant improvement in initiation (TMT-A time: $p = 0.018$) and cognitive flexibility (TMT-B time: $p = 0.009$; letter Verbal Fluency Test: $p = 0.017$; mWCST total errors: $p = 0.028$) after tDCS. Regarding behavior, the hypoactivity of the patients improved, as well as their repetitive and restrictive behaviors. In addition, this noninvasive neurostimulation technique was well tolerated. **Conclusions:** Flexibility and initiation are the most impaired EF in autism. These are promising results which justify a randomized and placebo-controlled study in a wider population. If these results were confirmed by a randomized controlled trial, tDCS could be an easy and well-tolerated adjunctive treatment aiming to improve the quality of life and the autonomy of ASD patients.

© 2019 S. Karger AG, Basel

Introduction

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders with different intensities but similar core symptoms: abnormalities in communications, social awareness and skills, presence of restrictive and stereo-

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/nps

Maud Rothärmel, MD
University Department of Psychiatry
Centre Hospitalier du Rouvray, 4 rue Paul Eluard
FR-76300 Sotteville-lès-Rouen (France)
E-Mail maud.rotharmel@ch-lerouvray.fr and maud.rotharmel@gmail.com

typed patterns of behaviors, interests, and activities (DSM-5). Executive function deficits (EFD) are present for most people with ASD even if they do not have any intellectual disability [1, 2]. Executive functions (EF) are the cognitive functions which allow to accomplish a task in a new situation. These are functions of high-level control, occurring in many types of cognitive activities, including initiation, planning, flexibility, inhibition, and executive control (i.e., function of correction in feedback). These functions are linked to working memory and attentional processes.

In intellectually disabled patients with autism, the impairment would be persistent throughout development, especially in response inhibition and working memory [3]. In addition, the EFD, and particularly the deficit of mental flexibility and planning, are associated with anxiety and depression in autism without any intellectual disability [4, 5]. These impairments lead to a decrease in the capacity of adaptation and autonomy [6]. Until recently, the only specific treatment of EFD was cognitive remediation, but this treatment is time consuming [7]. Moreover, it requires trained professionals who are not found throughout the country.

Until now, no structural brain anomalies have been detected in adults with autism compared to healthy subjects [8, 9]. However, functional anomalies in the activation of the brain areas implied in EF, especially in the prefrontal cortex, have been noticed [10]. There could be anomalies of the GABAergic pathway with instability of the excitation/inhibition balance in favor of excitation at the prefrontal cortex level [11, 12]. At the microscopic level, alterations of the cortical inhibitory structures can be observed, resulting in an inhibitory default [13].

To cope with this inhibitory default in autism, promising results have been achieved by several noninvasive neurostimulation studies [14]. First, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulations (LF-rTMS) targeting the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) improved the visual discrimination in children, teenagers, and adults with high-functioning autism. To do that, LF-rTMS inhibited the response to non-target stimuli [15] and/or increased the response to target stimuli [16]. LF-rTMS improved the control of the error and the function of correction. The results concerning the efficacy of rTMS on these last 2 parameters, which represent executive control, were replicated in a study from the same team in 2012 [17]. rTMS is, therefore, an interesting therapeutic tool but has the disadvantage of being contraindicated in patients with epilepsy. Indeed, the prevalence rate of epilepsy in autism is precisely higher than in the

general population, even in ASD patients without intellectual disability (approximately 5–40% vs. 0.5–1% in the general population [18]).

However, there is another noninvasive neurostimulation technique, which has the advantage of not inducing serious side effects, namely seizures, contrary to rTMS [19]: transcranial direct current stimulation (tDCS). Such stimulation improved the EF in schizophrenia [20], Parkinson disease [21], and healthy volunteers [22]. Thanks to an inhibitory effect on the DLPFC when in contact with the cathode electrode, tDCS could decrease cortical excitability and thus improve selective attention [22]. By doing so, a better selection of information is possible at a neuronal level [22]. Some authors have correlated autism and its behavioral symptoms with deficient neural inhibition in some specific cortical regions, among which is the DLPFC [12, 23]. So, in autism, we might assume that cathodal tDCS could allow an improvement in EF by restoring the inhibition/excitation balance at a cortical level. EFD may be considered an important target for interventions that are aimed at improving overall function, autonomy, and adaptation in older youth and young adults with ASD without intellectual disability [24].

To our knowledge, no study has examined the impact of several sessions of tDCS on the dysexecutive syndrome of patients with high-functioning autism. The primary outcome of the study was to assess the feasibility and safety of cathodal tDCS on the left DLPFC in high-functioning autistic patients with a dysexecutive syndrome. The secondary outcomes were to study the evolution of EF and behavioral dysexecutive syndrome before and after tDCS.

Materials and Methods

Participant Recruitment and Informed Consent

We led an interventional, prospective, and monocentric pilot study between November 2016 and September 2017 at the Rouvray Hospital, Sotteville-lès-Rouen, France. The participants in the current study were recruited via advertisements at the Centre Resource Autisme Normandie Seine Eure and the Psychiatric University Department of the Rouvray Hospital.

Study inclusion criteria were: (1) adult patients between 20 and 50 years old; (2) patients diagnosed with autism without any intellectual disability or Asperger syndrome according to the criteria of the International Classification of Mental and Behavioral Disorders (ICD-10) codes F84.0, F84.1, and F84.5; (3) patients with a complaint about their adaptation capacities and autonomy; (4) patients with 2 impaired scores (i.e., below a pathological threshold) in the 4 tests currently used to assess EF: the Modified Wisconsin Card Sorting Test (mWCST), the Stroop Color-Word Test (SCWT), the Trail Making Test part A (TMT-A) and B (TMT-B) as well as the category and letter Verbal Fluency Test; (5) patients with usual

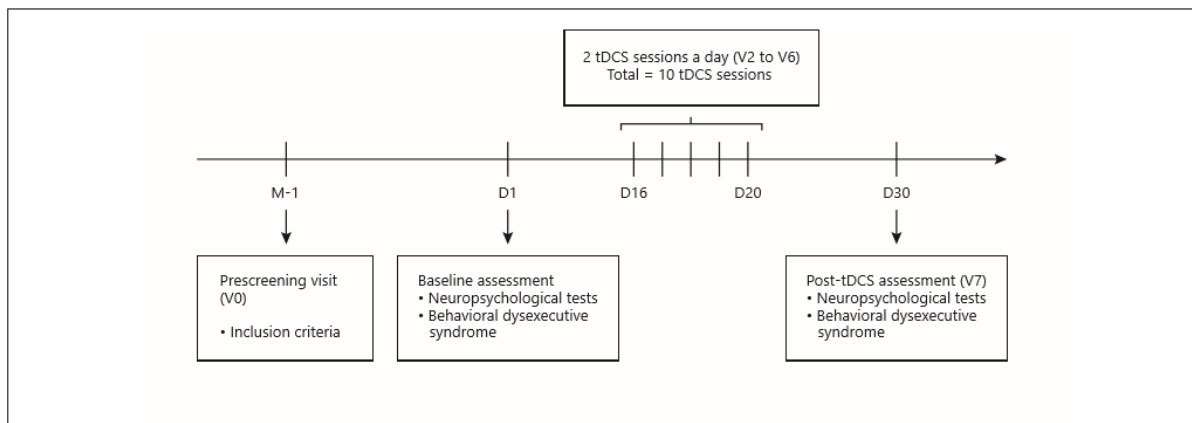


Fig. 1. The study design. V, visit.

treatment maintained for 1 month before and throughout the study; (6) patients without any tDCS experience; (7) patients affiliated to a social security system; (8) patients who took notice of the letter of information and who signed the consent form; (9) for women of childbearing age, the use of an efficient contraceptive method for 1 month was required (estrogen-progestin combination therapy, intrauterine device, or tubal ligations). Ethical approval based on the Declaration of Helsinki was provided by the Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 1 and the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) in July 2016 (number RCB2016-A00805-46).

Study Design

The study was an open-label study (Fig. 1) consisting of (1) a prescreening visit (M-1); (2) a baseline assessment with the administration of neuropsychological tests and the assessment of the behavioral dysexecutive syndrome (D1); (3) 15 days after day 1 (D16), 2 tDCS sessions a day for 5 consecutive days (10 sessions in total) with an assessment of side effects after each session (between D16 and D20); and (4) a final assessment 10 days after the end of the treatment with the same neuropsychological tests and the same assessment of the behavioral dysexecutive syndrome (D30). Indeed, Boggio et al. [25] have observed that consecutive daily sessions of tDCS were associated with an effect that lasted for 2 weeks after treatment. Thus, this study involved 30 days of participation between the first neuropsychological evaluations (D1) and the re-test (D30). This 30-day interval between the 2 assessments was chosen to limit practice effects.

Transcranial Direct Current Stimulation

tDCS was performed using an electrostimulator (StarStim Noninvasive Wireless tCS Neurostimulator, Neuroelectronics®, Barcelona, Spain). It consists of a wireless Neopren headcap with 2 long-sized saline-filled electrodes. Electrode placement is based on the 10–20 EEG system allowing stimulation of various brain structures. The headcap is connected through a Bluetooth device for configuration and monitoring at a distance.

StarStim provides a constant current in accordance with the relevant data for the study: (1) the cathodal tDCS was applied over

the left DLPFC in the 10/20 system (F3), and the anodal tDCS was applied on the right supraorbital area (AF8); (2) intensity: 2 mA; (3) treatment duration: 15 min; (4) gradual increase and decrease of the electric current over 10 s at the beginning and the end of stimulation, respectively; (5) number of sessions: 10; (5) frequency of treatment: 2 sessions a day with an interval of at least 2 h between the sessions for 5 consecutive days.

Neuropsychological and Clinical Measures

Modified Wisconsin Card Sorting Test

The mWCST was presented by Nelson [26]. The participants must sort the cards according to 3 possible criteria (i.e., form, color, number) following the implicit and assumed rule defined by the examiner. Then, the participants must adapt their behaviors when having to sort the cards according to another criterion. Three types of performances are notified: the number of correct categories, the total number of errors, and the number of perseverations (i.e., cards sorted out according to the previous criterion once the rule changed). Flexibility is mainly measured through the total number of errors and perseverations. The deduction of the classification rules is assessed on the basis of the number of the correct categories. Besides, an increasing number of perseverations points to a deficiency in inhibition (inhibition of a dominant response). For the mWCST, a study of the temporal stability, in which the test was performed twice at 12-day intervals, has indicated a good test-retest reliability for the perseverative errors (0.83) and nonperseverative errors (0.80) and a small learning effect thanks to measures of dispersion [27].

Trail Making Test

The TMT was first referenced in 1944 in a battery of individual tests used by the US Army [28]. This test is divided into 2 sub-categories: part A, which requires the subject to connect a series of numbers (1–25) in consecutive order as quickly as possible, and part B, in which the subject alternates between numbers and letters (1-A-2-B-3 ...). Part A assesses initiation, while part B tests cognitive flexibility. Other processes are involved, such as visuospatial exploration and motor speed performance. The measured scores for each part are the amount of time required to complete the task

and the total number of errors. In young adults retested after an interval of 3 weeks, reliability was low for part A (0.55) but adequate for part B (0.75) in the study of Bornstein et al. [29].

Stroop Color-Word Test

The SCWT measures initiation (“reading” and “naming” subtests) and inhibition (“interference” subtest) [30]. In the naming subtest, the subject names patches of different colors (“blue,” “green,” and “red”). In the reading test, the subject reads names of colors printed in black on white (“blue,” “green,” and “red”). In the interference test, the subject must name the color of the ink used for writing the color name. The color name and the ink are inconsistent (“red” written in green). The subject must inhibit the spontaneous response stemming from the automatic reading of the word. For each of the 3 subcategories, this test assesses speed performance (“response time” performance type) and the number of errors (“errors” performance type). An interference index can be calculated (subtest interference – subtest naming). It constitutes an easy and instructive interference score. Golden [31] reported good reliabilities for the 3 subtests: 0.86 (“reading”), 0.82 (“naming”), and 0.73 (“interference”) for an individual version.

Verbal Fluency Test

In this test, the subjects have to produce as many words as they can in 1 min. There is the initial letter fluency test (words beginning with a specified letter, such as F, for example) and the semantic verbal fluency also called the category fluency test (words from the same semantic field, for example, the semantic category of animals) [32]. The number of correct words allows to assess both initiation and generation of information. Other processes are involved in the task, such as the spontaneous flexibility or the necessity to inhibit inconsistent items [33]. The test-retest reliability of the Verbal Fluency Test was good ($r > 0.7$) in the study of Strauss et al. [34].

Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory

The behavioral dysexecutive syndrome is assessed with the Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory (BDSI) [35]. This rater-administered questionnaire from the GREFEX battery takes into account the most significant sectors regarding the frontal dysfunctions or the frontal subcortical network. These sectors are represented according to 12 domains in total: hypoactivity with apathy-abulia; difficulties in anticipation, planning, and initiation of activities; disinterest and indifference to his/her own concern and others; hyperactivity-distractibility-psychomotor instability; irritability-impulsivity-aggressiveness; euphoria, emotional lability, and moria; stereotyped and perseverative behavior; environmental dependency; anosognosia-anosodiaphoria; spontaneous confabulations; social behavior disorders; and disorders of sexual, eating, and urinary behavior.

Two elements are assessed in each domain:

- the element of severity, which corresponds to the product of frequency (ranging from 1 to 4) and prevalence (ranging from 1 to 3), with data ranging thus from 1 to 12;
- the element of impact (ranging from 0 to 5) which corresponds to a disturbing behavior for the people around.

Behaviors are considered pathological when 1 of these 2 elements is pathological (either the severity element or the impact element or both).

Due to the frequency of anosognosia in this type of behavioral disorders, the inventory is based on the data given by a dependable

informant who is a close relative of the patient, if possible living with him or her. Diagnosis of the behavioral dysexecutive syndrome is defined when 3 domains at least are considered pathological.

Repetitive and Restricted Behaviour Scale

The Repetitive and Restricted Behaviour scale (RRB) was specifically designed to assess the restricted and repetitive behaviors in autism [36]. It is composed of 35 items. This test analyses the severity and the presence of such behaviors in the following domains: sensorimotor stereotypes (factor 1 or F1), reaction to changes (factor 2 or F2), restricted behaviors (factor 3 or F3), and emotion regulation (factor 4 or F4). This test permits the follow-up of the symptoms and also evaluates the efficacy of the treatments. There is no threshold value for this test. This test is not part of the battery of tests of the GREFEX, but nevertheless, the RRB takes into account several behavioral domains which are also included in the BDSI. The rating is determined during the observation of the patient. Such rating can be detailed with a patient’s relative or friend: spouse, close member of the family, close friend, or caregiver having a good knowledge of the patient.

Statistical Analysis of the Data

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics software, version 21.0 (Chicago, IL, USA). The characteristics of the patients were described with means and standard deviations for quantitative data and frequencies for categorical data. Paired *t* tests were performed to compare cognitive and clinical scores between D1 (prior to any stimulation) and D30 (10 days after discontinuation of stimulation) only when the equality of variances and the normal distribution of the data (Kolmogorov-Smirnov test) were ascertained. When these assumptions were not met, the Wilcoxon signed-rank test was used. In order to control the risk of false positives due to multiple comparisons in the cognitive tasks, a Bonferroni correction was performed.

Results

Description of the Population

Sociodemographic Characteristics

A total of 22 participants with autism were screened for possible participation between August 2016 and August 2017. Eight patients did not meet the inclusion criteria (1 patient was aged 19 years and 7 patients were under guardianship); 4 patients did not have 2 impaired scores among the 5 EF tests; 1 patient refused to participate; and 1 patient was depressed. Eight patients (7 men/1 woman) aged 20–28 years met the study inclusion criteria (mean age [SD] = 24.25 [3.24] years). Regarding the level of education, 25% of the patients were at junior secondary school level, 37.5% were at senior secondary school level, while 37.5% were at university level. Regarding socio-professional activities, all patients were jobless. Besides, they were all single patients. As regards their autonomy, 62.5% lived with their parents and 37.5% on their own.

Table 1. Performances of each cognitive test before and after tDCS

Test	Before tDCS			After tDCS			p value
	Score	Z-score	Z-score	Score	Z-score	Z-score	
<i>mWCST</i>							
Categories completed	5.75 (0.46)	-0.48 (1.25)	0.18	6.00 (0.00)	0.20 (0.02)	0.18	0.18
Total errors	6.00 (3.70)	0.89 (1.06)	0.59	3.25 (2.87)	0.09 (0.81)	0.16	0.028*
Perseverative errors	1.00 (1.60)	0.39 (1.56)	-0.47	0.75 (1.04)	0.13 (1.01)	-0.19	0.285
<i>Stroop test</i>							
Denomination time, s	69.25 (6.67)	1.28 (0.64)	1.19	64.50 (4.99)	0.81 (0.54)	0.77	0.067
Denomination errors	0.00 (0.00)	-0.31 (0.11)	-0.23	0.00 (0.00)	-0.31 (0.11)	-0.23	1.000
Reading time, s	49.63 (7.29)	1.43 (1.34)	1.13	49.50 (8.43)	1.35 (1.33)	1.58	0.482
Reading errors	0.00 (0.00)	-0.16 (0.08)	-0.10	0.25 (0.46)	2.34 (4.66)	-0.10	0.157
Interference time, s	128.88 (35.39)	1.37 (1.11)	1.15	114.75 (20.54)	0.15 (2.01)	0.54	0.093
Interference errors	0.25 (0.46)	-0.21 (0.49)	-0.47	0.00 (0.00)	-0.49 (0.026)	-0.47	0.157
Interference score	59.63 (31.70)	1.06 (1.43)	1.04	50.25 (17.32)	0.62 (0.75)	0.52	0.123
<i>TMT</i>							
TMT-A time, s	36.75 (9.74)	0.58 (0.78)	0.59	28.38 (10.91)	-0.11 (0.91)	-0.17	0.018*
TMT-A errors	0.50 (0.76)	1.88 (3.49)	-0.14	0.25 (0.46)	0.97 (2.26)	-0.21	0.540
TMT-B time, s	82.00 (32.70)	0.84 (1.32)	0.59	69.88 (32.72)	0.31 (1.34)	-0.25	0.009**
TMT-B errors	0.00 (0.00)	-0.30 (0.00)	-0.30	0.13 (0.35)	0.16 (1.31)	-0.30	0.351
<i>Verbal fluency test</i>							
Initial letter	13.38 (7.27)	-1.39 (0.96)	-1.52	15.88 (6.98)	-0.97 (0.94)	-1.13	0.017*
Category	19.63 (8.62)	-1.60 (1.04)	-1.68	22.63 (5.32)	-1.23 (0.54)	-1.37	0.236

Values are means (SD) or medians. mWCST, Modified Wisconsin Card Sorting Test; tDCS, transcranial direct current stimulation; TMT, Trail Making Test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. Bold value indicates that the result remains significant after Bonferroni correction.

Clinical Characteristics

Patients were diagnosed with childhood autism ($n = 4$), Asperger syndrome ($n = 2$), or atypical autism ($n = 2$). Seven patients (87.5%) had at least 1 psychiatric comorbidity with an overrepresentation of the anxiety disorders or obsessive-compulsive disorder ($n = 6$), while 1 patient suffered from a history of depression. All patients with a psychiatric comorbidity received a medical treatment. The most represented classes of drugs were (1) antidepressants ($n = 6$); (2) antipsychotics (2 patients with clozapine and 2 with risperidone); (3) benzodiazepines ($n = 1$); and (4) mood stabilizer (valpromide, $n = 1$).

Tests of the EF

At the beginning, 5 patients had 2 pathological scores among the 4 EF tests and 3 patients had 3 pathological scores. For each cognitive test, performances before and after tDCS are reported in Table 1.

As regards the mWCST, the total number of errors significantly decreased after tDCS ($p = 0.028$). Likewise, the time to complete the TMT significantly decreased after tDCS in both TMT-A ($p = 0.018$) and TMT-B ($p =$

0.009). With regard to verbal fluency, the initial letter fluency test was significantly improved ($p = 0.017$) after tDCS.

Behavioral Dysexecutive Syndrome

Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory

The intensity and the impact on relatives of the 12 dysfunctional domains are reported in Table 2. The percentage of improvement of these domains is shown in Figure 2.

All patients presented at least 3 deviant domains from the BDSI before (mean [SD] = 6.125 [1.36]) and after neurostimulation (mean [SD] = 5.75 [1.04]), which corresponds to the presence of a behavioral dysexecutive syndrome for all these patients. The number of the deviant domains before and after tDCS did not change for 5 patients and decreased for the 3 other patients ($p = 0.083$). However, a significant improvement was shown for several domains: (1) hypoactivity with apathy-abulia (intensity: $p = 0.004$; impact on relatives: $p = 0.021$); (2) difficulties in anticipation, planning, and initiation of activities (intensity: $p = 0.007$; impact on relatives: $p = 0.024$); (3) and irritability, impulsivity, and aggressiveness (impact on relatives: $p = 0.039$).

Table 2. Behavioral dysexecutive syndrome (RRB and BDSI scores) before and after tDCS

Test	Before tDCS		After tDCS		p value
	mean ± SD	median	mean ± SD	median	
<i>Repetitive and Restricted Behaviour scale</i>					
F1 (sensorimotor stereotypes)	7.38 (4.07)	6.00	5.88 (3.76)	4.00	0.014*
F2 (reaction to changes)	5.00 (3.46)	4.00	4.00 (3.38)	2.50	0.007**
F3 (restricted behaviors)	7.63 (5.10)	8.00	6.88 (4.94)	7.00	0.111
F4 (emotion regulation)	6.38 (2.20)	6.50	3.63 (1.51)	4.00	<0.001***
Total score	28.13 (5.79)	29.50	21.63 (5.70)	21.50	<0.001***
<i>Behavioral dysexecutive syndrome inventory</i>					
Domain 1					
Intensity	7.75 (1.98)	8.00	4.25 (1.67)	4.00	0.004**
Impact on relatives	3.38 (0.92)	3.00	2.50 (0.53)	2.50	0.021*
Domain 2					
Intensity	6.63 (2.56)	6.00	3.88 (1.55)	4.00	0.007**
Impact on relatives	3.38 (0.74)	3.50	2.63 (0.52)	3.00	0.02*
Domain 3					
Intensity	7.63 (4.41)	7.50	6.63 (4.31)	6.00	0.227
Impact on relatives	3.00 (1.41)	3.50	2.75 (1.58)	3.50	0.170
Domain 4					
Intensity	2.25 (2.71)	1.00	2.50 (2.78)	2.00	0.685
Impact on relatives	1.13 (1.64)	0.00	1.50 (1.69)	1.00	0.504
Domain 5					
Intensity	2.75 (3.33)	1.50	1.00 (0.93)	1.00	0.109
Impact on relatives	1.75 (1.83)	1.50	0.75 (1.17)	0.00	0.039*
Domain 6					
Intensity	2.50 (3.66)	0.00	1.88 (3.23)	0.00	0.180
Impact on relatives	1.13 (1.64)	0.00	1.13 (1.64)	0.00	1.000
Domain 7					
Intensity	4.88 (3.36)	6.00	3.75 (3.15)	3.50	0.094
Impact on relatives	1.88 (1.36)	2.50	1.63 (1.19)	2.00	0.170
Domain 8					
Intensity	1.63 (4.21)	0.00	1.63 (4.21)	0.00	1.000
Impact on relatives	0.13 (0.35)	0.00	0.13 (0.35)	0.00	1.000
Domain 9					
Intensity	0.50 (1.41)	0.00	0.50 (1.41)	0.00	1.000
Impact on relatives	0.38 (1.06)	0.00	0.38 (1.06)	0.00	1.000
Domain 10					
Intensity	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	1.000
Impact on relatives	0.00 (0.00)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	1.000
Domain 11					
Intensity	3.75 (4.17)	2.50	2.25 (2.71)	1.00	0.104
Impact on relatives	2.00 (1.51)	2.50	1.63 (1.77)	1.50	0.197
Domain 12					
Intensity	0.88 (2.10)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.277
Impact on relatives	0.75 (1.49)	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.197

Domain 1, hypoactivity with apathy-abulia; Domain 2, difficulties in anticipation, planning, and initiation of activities; Domain 3, disinterest and indifference to his/her own concern and others; Domain 4, hyperactivity-distractibility-psychomotor instability; Domain 5, irritability-impulsivity-aggressiveness; Domain 6, euphoria, emotional lability, and moria; Domain 7, stereotyped and perseverative behavior; Domain 8, environmental dependency; Domain 9, anosognosia-anosodiaphoria; Domain 10, spontaneous confabulations; Domain 11, social behavior disorders; Domain 12, disorders of sexual, eating, and urinary behavior. BDSI, Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory; RRB, Repetitive and Restricted Behaviour scale; tDCS, transcranial direct current stimulation. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

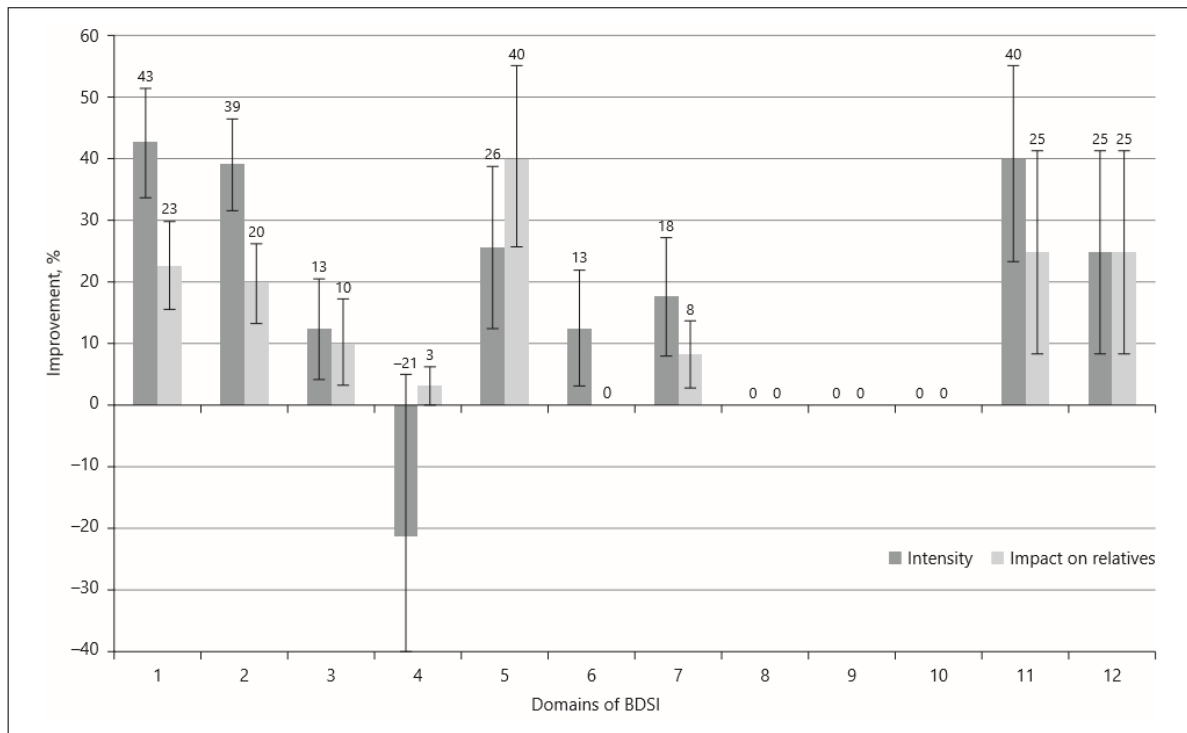


Fig. 2. The percentage of improvement in the BDISI domains after tDCS. D1: hypoactivity with apathy-abulia; D2: difficulties in anticipation, planning, and initiation of activities; D3: disinterest and indifference to his/her own concern and others; D4: hyperactivity-distractibility-psycho-motor instability; D5: irritability-impulsivi-

ty-aggressiveness; D6: euphoria, emotional lability, and moria; D7: stereotyped and perseverative behavior; D8: environmental dependency; D9: anosognosia-anosodiaphoria; D10: spontaneous confabulations; D11: social behavior disorders; D12: disorders of sexual, eating, and urinary behavior.

Repetitive and Restricted Behaviour Scale

RRB scores are reported in Table 2. A decrease in the RRB scores was observed after tDCS both for the total RRB score ($p < 0.001$) and for all subcategory scores (F1, sensorimotor stereotypes: $p = 0.014$; F2, reaction to changes: $p = 0.007$; F4, emotion regulation: $p < 0.001$) except F3 (restricted behaviors). The average improvement in the total score was 23.48% (SD = 8.80%).

Tolerance

All patients experienced minor adverse effects for at least 1 session. The most frequent effects were local adverse effects where the electrodes were applied: paresthesia with sensations of buzzing, tingling, or heat ($n = 7$), pruritus ($n = 4$), or asthenia ($n = 2$). Furthermore, erythema was reported twice by the clinical examiner.

Paresthesia and pruritus developed at the beginning of stimulation with a constant moderate intensity. Some-

times, they diminished after a few seconds, but sometimes they lasted until the end of the session. These sensations were not present for every patient at every session. Eventually and less commonly, nausea and difficulty concentrating as well as sleepiness were notified during the session.

No patient experienced any serious side effect that would have required the premature ending of the sessions. There was no side effect described during the follow-up visit at D30 for the 8 patients.

Discussion

This pilot study showed that 10 sessions of tDCS were accompanied by a significant enhancement of initiation and/or generation of information (TMT-A time) and cognitive flexibility (TMT-B time, Verbal Fluency Test, and total errors score in mWCST) in adult patients with high-function-

ing autism. With regard to behavioral aspects, a significant improvement was found after tDCS for the following dimensions assessed with the BSDI: (1) hypoactivity with apathy-abulia; (2) difficulties in anticipation, planning, and initiation of activities; and (3) irritability, impulsivity, and aggressiveness (impact on relatives). In addition, sensorimotor stereotypes (F1, RRBS), reaction to change (F2, RRBS), and modulation insufficiency (F4, RRBS) were improved. The RRB total score decreased by 23% after tDCS.

These results are consistent with the first exploratory studies on the effect of tDCS in autism. Regarding the impact of tDCS on cognition in autism, Van Steenburgh et al. [37] demonstrated that both left DLPFC anodal/right DLPFC cathodal stimulation and right DLPFC anodal/left DLPFC cathodal stimulation during the cognitive tasks improved working memory performance in 12 adults with high-functioning autism. This beneficial effect persisted even 50 min after the session of right DLPFC anodal/left DLPFC cathodal stimulation (but not for left DLPFC stimulation). In a recent study, English et al. [38] examined the effect of tDCS on pseudo-neglect, i.e., on the attentional bias toward stimuli presented in the left hemisphere, driven by the greater lateralization of spatial attention to the right hemisphere [39]. In neurotypical individuals with high levels of autistic-like traits, these attentional biases were reduced [40]. In 16 neurotypical students with high levels of autistic-like traits, 1 session of anodal tDCS over the right posterior parietal cortex could restore typical attentional patterns [38].

The cognitive effects of tDCS seem to be particularly promising in autism, especially since the cognitive scores improved in our study without the number of errors increasing. This seems to indicate that patients did not change the method to complete the test but really improved their capacities of initiation and flexibility.

However, it cannot be ruled out that at least some of these improvements are due to practical effects. Indeed, even if these cognitive tests have a good reliability, an increase in the scores is possible, as has been observed in several groups of healthy subjects who were evaluated twice. In a study on the effects of rTMS, whose data have not yet been published [41], 15 healthy subjects of the control group, 25.9 (± 6.4) years old on average, were cognitively assessed at a 2-week interval without having benefited from any active therapeutic intervention. In these subjects, average gains of 6.37 s in TMT-A time, 4.09 s in TMT-B time, and 2.53 words in letter fluency were observed on the second administration [41]. Similarly, in a control group of 10 healthy subjects (age: mean [SD] = 30.3 [8.0] years) who were assessed twice at a 1-month in-

terval, a decrease of 0.5 total errors in mWCST was noticed after 1 month [42]. For the Stroop test, university students have been tested twice with a 1-month interval between test sessions [34]. On the second administration, performance improved by about 2 s on the parts "reading" and "naming" and by about 5 s on the part "interference."

If we consider the raw scores obtained by the 8 patients of the present study, they improved by about 5 s on the part "reading," by about 0.12 s on the part "naming," and by about 14 s on the part "interference" of the Stroop test; by 2.75 in total errors of the mWCST; by about 7 s on TMT-A, 12 s on TMT-B, and 2.50 words in letter fluency (Table 1). While remaining careful about the outcomes of this pilot noncontrolled study, the significant evolution of cognitive scores in the autistic patients after tDCS seems to be greater than a simple practical effect.

Regarding the impact of tDCS on dysfunctional behaviors in autism, d'Urso et al. [43] studied the effect of 10 sessions of cathodal tDCS over the left DLPFC in autistic patients with intellectual disability with the Aberrant Behavior Checklist (ABC). Several abnormal behaviors were improved after treatment: (1) irritability, agitation, crying; (2) social withdrawal and lethargy; and (3) hyperactivity and noncompliance. In addition, in 20 male children without mental retardation, aged 5–8 years, a single stimulation of anodal tDCS over the left DLPFC induced improvement in the social domain [44].

Thus, it appears that tDCS could constitute a promising therapeutic tool both cognitively and behaviorally in patients with autism. In this pilot study, we hypothesized that cathodal tDCS could be efficient in autism. We were inspired by the studies of Casanova et al. [11, 13] which found an alteration of prefrontal inhibitory structures. Indeed, the common assumption is that the anode electrode causes an enhancement of cortical excitability during stimulation, while the cathode electrode generates the opposite effect, i.e., anodal-excitation and cathodal-inhibition effects. Yet, this dual-polarity effect has not been observed in all tDCS studies and especially in cognitive studies where a lack of inhibitory cathodal effect has been found. It might reflect compensation processes as cognitive functions are supported by rich brain networks [45]. Also, direction of current flow may begin to matter less as amperage increases from 1 to 2 mA [46]. So, this new clinical indication of tDCS in autism is still in its exploratory phase, the optimal stimulation parameters (cathodal or anodal) and the best brain target remaining to be determined (right or left DLPFC, right posterior parietal cortex).

Otherwise, a good tolerance of the tDCS was found. All included patients completed the protocol. The most fre-

quent side effects were local and transitory adverse effects. Regarding the sensory hypersensitivity frequently observed in autism, the result is interesting.

The findings reported here are limited in several ways, which may inform improvements in future approaches. The important limitations of the current study are:

- Its open-label status, without any controlled group. Indeed, we cannot exclude that the behavioral and cognitive improvement may be due to the natural course of the disease, the learning effects of the tests, or the placebo effect.
- The small sample size.
- Regarding the EF assessment, a more ecological test, such as the Six Elements test, would have been relevant to assess dysexecutive symptoms in everyday life. In addition, the lack of a working memory task in this study is regrettable. Indeed, the recent study of van Steenburgh et al. [37] showed a significant effect of bifrontal tDCS on the dorsolateral prefrontal cortex on working memory tasks.
- The lack of assessment of mood and anxiety, which could influence the results of the neuropsychological tests. Indeed, the EFD, and particularly the deficit of mental flexibility and planning, are associated with anxiety and depression in autism without any intellectual disability [4, 5]. In addition, tDCS is known to have an antidepressant effect when applied on the DLPFC [47]. So, we cannot exclude that the cognitive improvement observed would be secondary to mood improvement. However, this antidepressant effect concerns rather the anodal tDCS over the DLPFC [47], and although not assessed by scales, none of the patients were clinically depressed at inclusion and throughout the study.
- Finally, as tDCS was applied only to the DLPFC, it cannot be ruled out that any effect observed is due, not to this specific target, but rather to a nonspecific stimulation of the cortex in general. In the future, it would be interesting to compare the effects of tDCS according to the stimulated brain areas in order to address this question.

Despite these limitations, this study seems interesting because the literature about tDCS in autism remains incomplete, particularly studies related to cognition. In addition, tDCS appears to be a well-tolerated, low-cost, and accessible treatment for autistic patients. In the future, the efficacy of cathodal tDCS over the left DLPFC should be assessed in a randomized placebo-controlled double-blind trial. In this trial, it would be relevant to test the main cognitive func-

tions, such as working memory, attention, and verbal and visual episodic memory, and to use an ecological EF task.

Conclusion

This pilot study suggests that cathodal tDCS over the left DLPFC is a possible method to enhance dysexecutive syndrome in adults with high-functioning ASD, both (1) cognitively, with an increase in initiation and/or generation of information and cognitive flexibility, and (2) behaviorally, with an improvement in initiation of activities and motivation. Further studies are necessary to assess these effects in a placebo-controlled randomized study with a larger sample.

Acknowledgments

The authors thank Miss Le Goavec for her readings and the Fondation Avenir for their contributions. They also thank Mrs. Aline Augustynen and Mrs. Jocelyne Halley for the good progress of the study.

Statement of Ethics

Ethical approval based on the Declaration of Helsinki was provided by the Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest 1 and the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) in July 2016 (number RCB2016-A00805-46).

Disclosure Statement

The authors have no financial or personal conflicts of interest to declare.

Funding Sources

Part of the study was financed by the Fondation de l'Avenir whose aim is to support and promote Health Research and Innovation.

Author Contributions

M.R. designed the study, recruited patients, analyzed the data, and wrote the article. V.M. analyzed the data and wrote the article. M.V. and O.G. designed the study and recruited patients. C.I. and B.B. participated in the interpretation of the results and read the draft. M.F. and A.R. recruited patients. G.O. and I.M.-G. conducted the neuropsychological tests.

References

- 1 Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Dev Rev.* 2004;24(2): 189–233.
- 2 Hill EL. Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci.* 2004 Jan;8(1):26–32.
- 3 Luna B, Doll SK, Hegedus SJ, Minshew NJ, Sweeney JA. Maturation of executive function in autism. *Biol Psychiatry.* 2007 Feb;61(4): 474–81.
- 4 Lawson RA, Papadakis AA, Higginson CI, Barnett JE, Wills MC, Strang JF, et al. Everyday executive function impairments predict comorbid psychopathology in autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders. *Neuropsychology.* 2015 May;29(3): 445–53.
- 5 Wallace GL, Kenworthy L, Pugliese CE, Popal HS, White EI, Brodsky E, et al. Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder: Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. *J Autism Dev Disord.* 2016 Mar;46(3):1071–83.
- 6 Noggle C, Thompson J, Davis J. B-21 Everyday Executive Functioning Influences Adaptive Skills in Autistic Spectrum Disorders. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(6):543–4.
- 7 Miyajima M, Omiya H, Yamashita K, Miyata T, Yambe K, Matsui M, et al. The effects of cognitive remediation therapy using the frontal/executive program for autism spectrum disorder. *Int J Psychiatry Med.* 2016 Apr; 51(3):223–35.
- 8 Riedel A, Maier S, Ulbrich M, Biscaldi M, Ebert D, Fangmeier T, et al. No significant brain volume decreases or increases in adults with high-functioning autism spectrum disorder and above average intelligence: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Res.* 2014 Aug;223(2):67–74.
- 9 Griebing J, Minshew NJ, Bodner K, Libove R, Bansal R, Konasale P, et al. Dorsolateral prefrontal cortex magnetic resonance imaging measurements and cognitive performance in autism. *J Child Neurol.* 2010 Jul;25(7):856–63.
- 10 Luna B, Minshew NJ, Garver KE, Lazar NA, Thulborn KR, Eddy WF, et al. Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology.* 2002 Sep;59(6):834–40.
- 11 Casanova MF, Buxhoeveden DP, Brown C. Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *J Child Neurol.* 2002 Sep;17(9):692–5.
- 12 Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2010 Aug;52(8):e179–83.
- 13 Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology.* 2002 Feb;58(3):428–32.
- 14 Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015 Feb;45(2):524–36.
- 15 Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Dev Disord.* 2009 Apr;39(4):619–34.
- 16 Baruth JM, Casanova MF, El-Baz A, Horrell T, Mathai G, Sears L, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates evoked-gamma frequency oscillations in autism spectrum disorder (ASD). *J Neurother.* 2010 Jul;14(3): 179–94.
- 17 Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, Sokhadze GE, El-Baz AS, Casanova MF. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2012 Jun;37(2):91–102.
- 18 Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, Bodeau N, Génin B, Leguern E, et al. Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? *Mol Autism.* 2013 Dec;4(1): 47.
- 19 Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2003;56:255–76.
- 20 Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology.* 2013 Jan;64:566–78.
- 21 Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2014 Oct;582:27–31.
- 22 Dockery CA, Hueckel-Weng R, Birbaumer N, Plewnia C. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci.* 2009 Jun;29(22):7271–7.
- 23 Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 2006 Sep;112(3):287–303.
- 24 Ameis SH, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Desarkar P, Drmic I, Mabbott DJ, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial Approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017 Jun;27(5):413–21.
- 25 Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25(2):123–9.
- 26 Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex.* 1976 Dec;12(4):313–24.
- 27 Ingram F, Greve KW, Ingram PT, Soukup VM. Temporal stability of the Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *Br J Clin Psychol.* 1999 Jun;38(Pt 2): 209–11.
- 28 Army Individual Test. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
- 29 Bornstein RA, Baker GB, Douglass AB. Short-term retest reliability of the Halstead-Reitan Battery in a normal sample. *J Nerv Ment Dis.* 1987 Apr;175(4):229–32.
- 30 Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643–62.
- 31 Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess.* 1975 Aug; 39(4):386–8.
- 32 Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207–17.
- 33 Clément É. Approche de la flexibilité cognitive dans la problématique de la résolution de problème. *Annee Psychol.* 2006;106(03):415–34.
- 34 Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. pp. 514–5.
- 35 Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997 May;48(5 Suppl 6):S10–6.
- 36 Bourreau Y, Roux S, Gomot M, Bonnet-Brilhault F, Barthélémy C. Validation of the repetitive and restricted behaviour scale in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Nov;18(11):675–82.
- 37 van Steenburgh JJ, Varvaris M, Schretlen DJ, Vannorsdall TD, Gordon B. Balanced bifrontal transcranial direct current stimulation enhances working memory in adults with high-functioning autism: a sham-controlled crossover study. *Mol Autism.* 2017 Jul;8(1):40.
- 38 English MC, Kitching ES, Maybery MT, Visser TA. Modulating attentional biases of adults with autistic traits using transcranial direct current stimulation: A pilot study. *Autism Res.* 2018 Feb;11(2):385–90.
- 39 Siman-Tov T, Mendelsohn A, Schonberg T, Avidan G, Podlipsky I, Pessoa L, et al. Bihemispheric leftward bias in a visuospatial attention-related network. *J Neurosci.* 2007 Oct; 27(42):11271–8.
- 40 English MC, Maybery MT, Visser TA. Reduced pseudoneglect for physical space, but not mental representations of space, for adults with autistic traits. *J Autism Dev Disord.* 2017 Jul;47(7):1956–65.

- 41 Moulrier V, Gaudeau C, Bouaziz N, Thomas M, Schenin-King Andrianisaina P, Bertasi E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation modifies the neural processing of emotional stimuli. Poster session presented at 12th World Congress of Biological Psychiatry. 2015 June 14-18; Athens, Greece.
- 42 Gaudeau-Bosma C, Moulrier V, Allard AC, Sidhoumi D, Bouaziz N, Braha S, et al. Effect of two weeks of rTMS on brain activity in healthy subjects during an n-back task: a randomized double blind study. *Brain Stimul.* 2013 Jul;6(4):569–75.
- 43 D’Urso G, Bruzzese D, Ferrucci R, Priori A, Pascotto A, Galderisi S, et al. Transcranial direct current stimulation for hyperactivity and noncompliance in autistic disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2015;16(5):361–6.
- 44 Amatachaya A, Jensen MP, Patjanasontorn N, Auvichayapat N, Suphakunpinyo C, Janjarsjitt S, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. *Behav Neurol.* 2015;2015:928631.
- 45 Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res.* 2012 Jan;216(1):1–10.
- 46 Parkin BL, Ekhtiari H, Walsh VF. Non-invasive Human Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience: A Primer. *Neuron.* 2015 Sep; 87(5):932–45.
- 47 Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Mar;11(2):249–54.

3. Potentialisation de la clozapine par les ECT dans la schizophrénie ultra-résistante

Après une approche centrée sur les biomarqueurs dans les TSA, nos travaux sur la pharmacorésistance ont porté sur les techniques de potentialisation par la neurostimulation et notamment dans la schizophrénie ultra-résistante, la SUR. Si l'efficacité de l'association clozapine et ECT semble bien établie dans la littérature, les modalités de la cure (nombre d'ECT à réaliser, fréquence de réalisation, placement des électrodes, type d'anesthésiant, critères d'efficacité de la crise) sont beaucoup moins décrites tout comme la nécessité d'effectuer des ECT de maintenance. Ce sont ces deux problématiques que nous avons soulevées dans une étude rétrospective sur neuf patients SUR qui avaient bénéficié de l'association clozapine et ECT.

Deux essais contrôlés randomisés ont montré des résultats en faveur de l'association clozapine et ECT par rapport à l'ECT ou à la clozapine seuls (Masoudzadeh and Khalilian, 2007 ; Petrides et al., 2015). L'étude de Masoudzadeh and Khalilian (2007), menée chez 18 patients résistants aux antipsychotiques (et non à la clozapine) retrouvaient, après 12 ECT, une diminution de 71% à la PANSS pour l'association clozapine et ECT contre 46% pour la clozapine seule et 40% pour l'ECT seule. L'étude de Petrides et al. (2015), de méthodologie plus robuste et portant sur 49 patients SUR, retrouvait quant à elle, 48,7% de patients avec une diminution d'au moins 40% à la BPRS après 15 ECT en moyenne réalisées en bitemporal. Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de Lally et al. (2016) regroupant 192 patients ultra-résistants où le taux de répondeurs à l'association s'élevait à 66% après en moyenne 11,3 ECT (étendue : 4 à 30 ECT) et sous des clozapinémies moyennes de 772, 6 ng/mL.

L'étude rétrospective sur neuf patients SUR que nous avons effectuée dans le service semblait en accord avec les données d'efficacité retrouvées dans la littérature avec une diminution moyenne de $29,8 \pm 11,5$ % à la BPRS ; huit patients sur neuf étaient considérés comme répondeurs à l'association. A noter que le nombre moyen d'ECT réalisées (24) était supérieur à ce qui est habituellement décrit, avec deux patients ayant bénéficié d'ECT de maintenance (50 et 60 séances sur respectivement 12 et 36 mois). Ces deux patients avaient une symptomatologie initiale particulièrement sévère associée à des comportements agressifs. L'un de ces deux patients a pu sortir de l'hôpital au décours des ECT.

S'est alors posée la question d'étudier la prévention de la rechute dans la SUR, en comparant deux schémas d'application des ECT, un court versus un long par le biais d'une étude prospective, randomisée, en simple aveugle. Cette étude, SURECT, qui a bénéficié d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique National en 2016 et a débuté en juillet 2018, regroupe 13 services de psychiatrie français. Elle doit inclure 120 patients adultes, âgés de 18 à 70 ans, sur 36 mois. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de réponse mesuré par la PANSS à 15 mois chez les patients souffrant d'une schizophrénie ultra résistante entre deux schémas de potentialisation de la clozapine par ECT (un court, 20 séances en 6 mois et un long, 40 séances en 12 mois). Le critère de réponse est défini par une réduction des symptômes d'au moins 30% à la PANSS. L'hypothèse principale est qu'un schéma d'application long est plus efficace qu'un schéma court. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'effet de cette association sur le fonctionnement global du patient, sur les comportements agressifs et sa tolérance, notamment cognitive.



Letter to the Editor

Electroconvulsive therapy in ultra-resistant schizophrenia: A case series

Dear Editor,

Clozapine, considered to be the most effective medication for treatment resistant schizophrenia, does not induce a significant improvement in 40–70% of cases (Porcelli et al., 2012). The resulting “ultra-resistant schizophrenia” (URS) is associated with a lower quality of life, a decreased autonomy and a high financial burden (Cloutier et al., 2016). Among augmentation strategies, electroconvulsive therapy (ECT) seems to be particularly promising with response rates ranging from 37.5 to 100% (Grover et al., 2015). ECT would be more efficient if administered in well-defined patients (those who are currently experiencing psychotic exacerbations, have catatonic symptoms or who had responded favourably to ECT in the past) (Kumar et al., 2018; Mitra and Thirthalli, 2018). The role of gender has not yet been clarified in the response to treatment (Chanpattana and Sackeim, 2010). Furthermore, there is a lack of randomized controlled trials and long-term follow-up data to support these findings (Petrides et al., 2015). In addition, many aspects are insufficiently investigated such as the seizure most reliable efficacy criteria; the most suitable anesthesia protocol; the optimal number and frequency of sessions and the necessity of maintenance ECT.

This clinical series reports characteristics and outcomes in nine patients with URS who had ECT as a potentiation strategy, with an analysis of the procedure used in these cases. It was a retrospective study, including patients treated at the Rouvray hospital of Rouen in France, from January 2009 to August 2018. Included patients had treatment resistant schizophrenia and did not respond to clozapine during at least three months with plasma levels of clozapine above 350 ng/ml. These patients had been prospectively assessed with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) before and after ECT. The stimulation device was “spectrum 5000Q, MECTA”. The considered seizure efficacy criteria were an electroencephalogram (EEG) seizure lasting either more than 20 s or 15 to 20 s with presence of a postictal suppression. To determine the seizure threshold, the individual titration method was used. The initial stimulation during the first session was administered at twice threshold. In case of inefficacy, another stimulation with a one-step increase of 50% was delivered. The general anesthetic used was propofol (2,6 di-isopropylphenol) at doses of 1 to 2 mg/kg until induction onset, with suxamethonium chloride at doses of 0.3 to 0.8 mg/kg for short-term paralysis. ECT was bilateral and administered twice a week.

Of the nine patients of the study, seven were male. All of them were single and unemployed. The mean age was 36 years (SD = 7, range 25–48) when ECT was started. Schizophrenia was with prominent paranoid features for all the patients. The mean age of schizophrenia onset was 23 years (SD = 5, range 16–30) and the mean duration of the illness before ECT was 13 years (SD = 9, range 4–28). The mean dosage of clozapine was 589 mg/day (SD = 215, range 300–1000) and the mean plasma clozapine concentration was 598 ng/ml (SD = 174, range

380–888). The mean BPRS score before ECT was 78 (SD = 7, range = 68–90). The mean number of ECT sessions for all patients was 24 (SD = 18, range 7–60). Two patients, with a particularly severe initial symptomatology and aggressive behavior, had maintenance ECT with a total of 50 and 60 sessions, over periods of 12 and 36 months, respectively. For all patients, there was an average decrease of 29.8% in BPRS score (SD = 11.5, range 11–44). Eight patients, including those who received maintenance ECT, had a decrease of more than 20% in BPRS score and were therefore considered as responders to ECT. An outpatient care was possible for six patients; among them one patient had not been readmitted to hospital during the study period, and the mean duration before readmission for the other patients was 18 months (SD = 31, range 2–80). The only significant side effect was a spontaneous seizure which happened after 19 sessions of ECT and led to discontinuation of ECT for the patient.

In the scientific literature, the seizure efficacy criteria are rarely defined for ECT in patients with URS. In addition, some authors used motor seizure criteria (Grover et al., 2017), while others considered EEG criteria (Kho et al., 2004; Pawelczyk et al., 2014). The duration threshold was also different from one study to another. In this study we used the criterion of an EEG seizure lasting more than 20 s – supposed to be sufficiently prolonged – or a shorter EEG seizure lasting 15–20 s with presence of a post-ictal suppression because it would be correlated with restoration of the GABAergic activity in the frontal area of the brain and effectiveness of ECT in general (Suppes et al., 1996). Concerning anesthetic management during ECT in general, mainly thiopental, methohexital, etomidate and propofol have been used in most studies with a different impact on seizure duration, as well as on ictal and postictal electrophysiological indices (Eser et al., 2010). For all patients of this case series, the modern anesthetic propofol (1–2 mg/kg) was used and seemed not to alter the efficacy of ECT in this indication. Some studies used unilateral electrode placement (Kho et al., 2004) but in most studies, as well as in this case series, ECT was bilateral, which would be more effective. In this study, a frequency of two sessions per week was the rule for all patients since higher frequencies have not proved more effective (Charlson et al., 2012).

The number of needed ECT sessions for significant clinical improvement in patients with URS was found to be between 16 and 20 (Hustig and Onilov, 2009; Pawelczyk et al., 2014), which is consistent with findings of this case series. Very few data about utility of maintenance ECT in patients with URS are available. Some authors have suggested that ECT acted synergistically with clozapine but that this effect disappeared rapidly without maintenance ECT (Kales et al., 1999). In this study, maintenance ECT was beneficial for patients with severe initial symptomatology and aggressive behavior which has been already suggested by some authors (Hustig and Onilov, 2009).

In conclusion, bilateral ECT appears to be effective and well tolerated when combined to clozapine for patients with URS. It should consist of 16–20 sessions, twice a week, with maintenance sessions

<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.07.007>

Received 8 April 2019

1876-2018/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

when patients have aggressive behavior before ECT. One suitable anesthetic agent could be propofol and the post-ictal suppression should be taken into account in evaluating the seizure efficacy criteria. These modalities need to be tested in randomized controlled conditions, which is currently being done as part of a clinical trial involving 13 different French psychiatry centers (NCT03542903).

Financial support

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

The authors would like to thank Valérie Falconieri for organizing almost all ECT sessions and Charlotte le Goadec for her comments that greatly improved the manuscript.

References

- Chanpattana, W., Sackeim, H.A., 2010. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: prediction of response and the nature of symptomatic improvement. *J. ECT* 26 (4), 289–298.
- Charlson, F., Siskind, D., Doi, S.A.R., McCallum, E., Broome, A., Lie, D.C., 2012. ECT efficacy and treatment course: a systematic review and meta-analysis of twice vs thrice weekly schedules. *J. Affect. Disord.* 138 (1–2), 1–8.
- Cloutier, M., Aigbogun, M.S., Guerin, A., Nitulescu, R., Ramanakumar, A.V., Kamat, S.A., DeLucia, M., Duffy, R., Legacy, S.N., Henderson, C., Francois, C., Wu, E., 2016. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J. Clin. Psychiatry* 77 (6), 764–771.
- Eser, D., Nothdurfter, C., Suchüle, C., Damm, J., Steng, Y., Möller, H.J., Rupprecht, R., Baghai, T., 2010. The influence of anaesthetic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J. Biol. Psychiatry* 11 (2 Pt 2), 447–456.
- Grover, S., Chakrabarti, S., Hazari, N., Avasthi, A., 2017. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study. *Psychiatry Res.* 249, 349–353.
- Grover, S., Hazari, N., Kate, N., 2015. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr.* 27 (3), 131–142.
- Hustig, H., Onilov, R., 2009. ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur. Psychiatry* 24 (8), 521–525.
- Kales, H.C., Dequardo, J.R., Tandon, R., 1999. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 23 (3), 547–556.
- Kho, K.H., Blansjaar, B.A., De Vries, S., Babuskova, D., Zwinderman, A.H., Linszen, D.H., 2004. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia: an open label study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254 (6), 372–379.
- Kumar, P.N.S., Gopalakrishnan, A., Williams, M., 2018. A case of Fregoli syndrome in schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 36, 119–120.
- Mitra, S., Thirthalli, J., 2018. ECT in Schizophrenia: Does indication affect the outcome? *Asian J. Psychiatr.* 32, 5–7.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R.J., Bailine, S.H., Schooler, N.R., Malhotra, A.K., Kane, J.M., Sanghani, S., Goldberg, T.E., John, M., Mendelowitz, A., 2015. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am. J. Psychiatry* 172 (1), 52–58.
- Porcelli, S., Balzarro, B., Serretti, A., 2012. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22 (3), 165–182.
- Suppes, T., Webb, A., Carmody, T., Gordon, E., Gutierrez-Esteinou, R., Hudson, J.I., Pope, H.G., 1996. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J. Affect. Disord.* 41 (1), 55–58.
- Pawelczyk, T., Kołodziej-Kowalska, E., Pawelczyk, A., Rabe-Jabłońska, J., 2014. Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: a pilot study of effectiveness. *Neuropsychobiology* 70 (3), 158–164.

Maud Rothärmel, Mohamed Wassim Krir*

Rouvray Hospital of Rouen, University Department of Psychiatry, France

E-mail address: mohamedwassim.krir@ch-lerouvray.fr (M.W. Krir).

Virginie Moulier

Ville Evrard Mental Health Center, Clinical Research Unit, France

Marie-Gabrielle Védrine

Rouvray Hospital of Rouen, University Department of Psychiatry, France

Vincent Compere

Rouen University Hospital, Department of Anaesthesiology and Intensive

Care, France

Olivier Guillin

Rouvray Hospital of Rouen, University Department of Psychiatry, France

4. Potentialisation des ECT par de la rTMS dans la dépression résistante

La dernière partie de ces travaux sur les techniques de prise en charge de la pharmacorésistance développe une autre technique de potentialisation, celle des ECT par de la rTMS haute fréquence dans la TRD (étude STIMAGNECT). Comme pour la tDCS dans les fonctions exécutives dans l'autisme, il s'agit d'utiliser une technique innovante, la réalisation de séances de rTMS au préalable d'une cure d'ECT n'ayant jamais été réalisée sous cette forme, à notre connaissance.

4.1. Contexte

Il est consensuellement admis que l'ECT est une bonne réponse au problème du traitement des dépressions résistantes. Cependant, cette réponse reste partielle, puisqu'une méta-analyse récente n'a montré qu'un taux de rémission sous ECT de 48% chez les patients présentant une dépression pharmacorésistante (Heijen *et al.*, 2010). Cette méthode apparaît, de plus, perfectible pour ce qui est de son délai d'action et de sa tolérance, notamment cognitive.

A partir des travaux sur la neuroexcitabilité dans la dépression, suggérant une probable implication du système GABAergique dans son ensemble (GABA_A et GABA_B) (Siebner *et al.*, 1998), il est apparu possible que la rTMS et l'ECT partagent certains mécanismes d'action communs. Ainsi, Bajbouj *et al.* (2006) ont retrouvé une augmentation de la période de silence cortical (CSP) après des séances répétées d'ECT. Cette mesure électrophysiologique, marquée par l'extinction de toute activité électromyographique suite à une stimulation TMS en choc unique du cortex moteur controlatéral, peut concorder avec une activité GABAergique b. En revanche, ces modifications du CSP n'ont pas été mises en évidence après une séance d'ECT unique (Bajbouj *et al.*, 2005), pouvant indiquer que les changements du CSP ne sont détectables qu'après une importante activation des interneurons inhibiteurs. Ces données suggèrent que l'activation des récepteurs GABA_B nécessite une exposition prolongée au GABA ou une forte concentration de GABA. Par ailleurs, la rTMS a également montré une augmentation du CSP (Daskalakis *et al.*, 2006 ; Romeo *et al.*, 2000) et notamment, l'équipe de Bajbouj a mis en évidence, chez des patients déprimés répondeurs à de la rTMS haute fréquence (20Hz) du CPFDL gauche, une augmentation du CSP ainsi que de l'ICI, l'inhibition intra-corticale, cette dernière mesure étant corrélée avec l'amélioration de la HAMD (Bajbouj *et al.*, 2005). Cette

autre mesure de neuroexcitabilité, réalisée cette fois-ci en double choc, serait liée à la mise en jeu de circuits inhibiteurs intracorticaux médiés par le système GABAergique a (GABAa).

Comparée à l'ECT, la rTMS a montré une efficacité moindre, notamment dans les dépressions à caractéristiques psychotiques (Slotema *et al.*, 2010). De même, les données de la littérature n'ont pas permis de conclure quant à son efficacité selon le niveau de pharmacorésistance présenté par les patients (Lefaucheur *et al.*, 2011). La rTMS constitue néanmoins une technique de neurostimulation simple d'utilisation, efficace dans la dépression et quasiment dénuée d'effets secondaires. Notre hypothèse de recherche a consisté à potentialiser le traitement par ECT par de la rTMS effectuée sous neuronavigation, postulant que la rTMS du CPFDL gauche et les ECT avaient une activité GABAergique corticale allant dans le même sens (augmentation du CSP et de l'ICI). Lors d'un traitement par ECT seul, pour mobiliser suffisamment le GABA sur son récepteur, il serait nécessaire de multiplier les séances afin d'obtenir l'effet attendu. Dans ce contexte, la réalisation de séances de rTMS haute fréquence du CPFDL gauche permettrait d'exposer de manière répétée les récepteurs GABA à leur substrat et donc d'avoir un rôle d'amorce avant la réalisation de séances d'ECT qui seraient plus rapidement efficaces. Cette hypothèse permettrait d'améliorer l'efficacité des ECT sur la dépression ainsi que sa tolérance en limitant le nombre de séances nécessaires pour obtenir une rémission.

L'objectif principal de cette étude était donc de comparer l'effet de l'adjonction de séances de rTMS actives réalisées sous neuronavigation avant ECT par rapport à des séances de rTMS placebo sur la réponse thérapeutique des patients dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés pharmacorésistants.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'analyser l'impact de cette association sur les troubles cognitifs observés à la fin du traitement par ECT ;
- D'évaluer les paramètres électroencéphalographiques des séances d'ECT ;
- D'évaluer la charge électrique utilisée pendant les ECT.

4.2. Méthodologie

4.2.1. Type de recherche

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo.

D'autres centres ont participé à cette étude (nombre de patients, n= 1 à la Pitié Salpêtrière à Paris ; n= 5 au Centre Hospitalo-Universitaire de Caen ; n= 6 au Centre Henri Laborit de Poitiers). Les résultats rapportés dans ce manuscrit sont préliminaires et ne concernent que le centre de Rouen.

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

Le financement de cette étude a été assuré par le PHRC Inter-Régional 2014.

4.2.2. Critères d'évaluations principaux et secondaires

Le critère de jugement principal était la diminution relative de l'intensité de la symptomatologie dépressive évaluée par la Hamilton Rating Scale For Depression (HAMD) entre J1 (jour de la randomisation et de la première séance de TMS) et J19 (après 5 ECT).

L'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-21) (Hamilton, 1980) (**Annexe 7**) représente un procédé simple d'évaluation de la symptomatologie dépressive et de ses modifications dans le temps. Elle est sensible au changement. Sa note totale est corrélée à l'intensité générale de la dépression.

De nombreux auteurs utilisent la note totale de l'échelle de dépression de Hamilton comme critère d'inclusion dans les essais thérapeutiques randomisés, en double aveugle, évaluant l'efficacité des antidépresseurs. Cette utilisation sous-entend que cette note totale est un fidèle reflet de la symptomatologie dépressive globale.

Les notes seuils-repères pour la dépression, proposées par Bech (1989) sont les suivantes :

- note globale jusqu'à 7 : absence de dépression
- note globale de 8 à 15 : dépression mineure
- note globale de 16 ou plus : dépression majeure.

Les critères de jugements secondaires étaient l'évaluation de la tolérance globale du traitement par l'échelle des effets indésirables adaptée à la rTMS (UKU adaptée), et plus particulièrement l'évaluation des capacités cognitives des patients, qu'elles soient subjectives, par le Squire Subjective Memory Questionnaire, et le Cognitive Failures Questionnaire, mais aussi objectivées par le Mini Mental Status Examination, le test du RL/RI-16, le test des Portes, le test du d2 et la Figure de Rey. Ces tests existent en version parallèle ou comprennent très peu d'apprentissage implicite.

L'échelle des effets indésirables adaptée à la rTMS (U.K.U adaptée) (Lingjaerde *et al.*, 1987) (Annexe 8)

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'échelle spécifique évaluant les effets secondaires pouvant survenir sous rTMS. Nous avons donc proposé d'adapter l'échelle des effets indésirables UKU qui est largement utilisée pour évaluer les effets secondaires chez les patients traités par des psychotropes, et plus particulièrement par des neuroleptiques.

Nous avons sélectionné les items en fonction des effets secondaires répertoriés dans la littérature portant sur la pratique de la rTMS. Sont notamment explorés les effets indésirables psychiques avec l'induction d'un virage de l'humeur, le risque d'aggravation de la symptomatologie dépressive, les effets cognitifs, ainsi que l'induction de troubles du sommeil. Au niveau neurologique, le risque de survenue d'une crise comitiale ou de paresthésies est évalué, tout comme le risque de survenue de céphalées de tension. L'analyse item par item tient compte de la nature des effets constatés et de leur intensité. L'échelle prévoit que soit noté en outre le degré d'imputabilité estimé pour chaque effet.

L'échelle UKU adaptée à la rTMS est constituée de 16 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définie et en 3 degrés d'imputabilité.

La Squire Subjective Memory Questionnaire ou SSMQ (Squire *et al.*, 1979) (Annexe 9)

La SSMQ est une échelle d'auto-évaluation en 18 questions. Elle permet d'évaluer le ressenti subjectif de l'altération des fonctions mnésiques. Elle évalue des éléments tels que « Ma capacité à garder en mémoire des choses que j'ai apprises est ... ». Elle invite à comparer la mémoire actuelle avec la mémoire avant la rTMS ou les ECT, sur une échelle en 9 points allant de -4 (pire qu'avant) à +4 (mieux qu'avant). Les scores sont additionnés pour obtenir un score total SSMQ (variant de -72 à 72). Un score négatif indique une évaluation subjective négative de sa propre mémoire. Cette échelle est largement utilisée en recherche afin de tester l'évolution de ce ressenti spécifiquement lors d'un traitement par ECT (Brakemeier *et al.*, 2011).

Nous avons proposé une version française de cette échelle qui, à notre connaissance, n'a pas encore été validée. Bien que regrettable, cette absence de validation ne représente pas un problème méthodologique majeure puisqu'il s'agit ici d'utiliser cette échelle pour l'évolution du ressenti subjectif individuel. Comme pour le CFQ, le processus de traduction est en cours avec validation de la traduction par « back-translation » par une équipe de référence dans le domaine (Sackheim).

Le Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) (Broadbent *et al.*, 1982) (Annexe 10)

Le Cognitive Failures Questionnaire est un auto questionnaire évaluant les déficits cognitifs. Ce questionnaire est généralement très utilisé dans les études sur l'ECT, principalement en association avec la SSMQ. Il permet une mesure des déficits auto-déclarés dans la réalisation de tâches quotidiennes simples qu'une personne devrait normalement être en mesure de terminer sans erreur. Les items évaluent les défaillances de l'attention, de la mémoire, de la perception, et des fonctions motrices, comme par exemple, « Pensez-vous qu'il vous arrive d'oublier pourquoi vous êtes allé d'une pièce à l'autre à la maison ? » ou « Vous semble-t-il que vous oubliez vos rendez-vous ? ». Les participants sont invités à préciser la fréquence de survenue des erreurs constatées sur une échelle de Likert à 5 points, de 0 (jamais) à 4 (très souvent). Le score total maximum est de 100. Plus le score est élevé, plus forte est l'incidence des défaillances cognitives. Ce questionnaire a une forte validité interne ($\alpha = 0,91$) et un taux de fiabilité test-retest de 0,82 (Wallace *et al.*, 2002). Comme pour la SSMQ, il n'existe pas encore à ce jour de version française validée de ce test.

Le Mini-Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975) (Annexe 11)

Le Mini Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein est un questionnaire coté sur 30 points, qui est validé dans le dépistage des troubles cognitifs. Il est couramment utilisé en médecine pour le dépistage de la démence. Le temps de passation est d'environ 10 minutes. Il est composé d'une série de questions regroupées en subtests portant sur : l'orientation dans le temps et l'espace, les capacités d'encodage et de mémoire (rappel immédiat puis différé de trois mots), les capacités de calcul et d'attention, le langage et les praxies constructives.

Les scores possibles allant de 0 à 30, des scores de 25 ou plus sont considérés comme normaux. Des scores inférieurs à 10 indiquent généralement une déficience grave, tandis que les scores entre 10 et 19 indiquent une démence modérée. Toutefois, il peut être nécessaire d'ajuster ces scores et de les interpréter différemment selon l'âge de la personne, son degré d'éducation, sa culture, les résultats diminuant avec l'âge et augmentant avec le niveau d'enseignement.

Le MMSE est également utilisé pour estimer la gravité de la déficience cognitive d'un patient à un moment donné dans le temps et pour suivre son évolution. Dans ce protocole, il est utilisé avec sa version parallèle, lors de la seconde passation.

Le test du Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16) (Grober *et al.*, 1988) (Annexe 12)

Ce test évalue la mémoire verbale. Il permet de différencier l'encodage du rappel de l'information. Il est composé de 16 mots de 16 catégories sémantiques différentes. La tâche comprend :

- une phase de contrôle de l'encodage et un rappel indicé immédiat.
- une phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés avec une tâche interférente de 20 secondes (l'indice catégoriel utilisé lors de l'encodage est fourni au sujet pour les items non évoqués en rappel libre)
- une phase de reconnaissance
- une phase de rappel libre/ indicé différé (après 20 minutes).

Le test est utilisé dans le protocole ainsi que sa version parallèle.

Le test des Portes (Baddeley *et al.*, 1995) (Annexe 13)

Ce test évalue la mémoire visuelle. Il consiste à présenter au patient 24 photos de portes. Le patient doit ensuite reconnaître chacune de ces portes lorsqu'elle est présentée avec trois distracteurs. Le test est divisé en deux parties (12 photos par partie), qui diffèrent par la plus ou moins grande difficulté du test de reconnaissance (dans la partie B, les portes distractrices sont visuellement plus proches des portes cibles).

Il existe très peu d'apprentissage implicite pour ce test et il peut donc être reproduit au bout de quelques semaines.

Le test du d2 (Brickenkamp, 1966) (Annexe 14)

Ce test évalue l'attention sélective. Il est demandé au patient de repérer et barrer des caractères cibles (« d » accompagné de deux traits) parmi un grand nombre de caractères distracteurs.

De même, il existe très peu d'apprentissage implicite pour ce test.

La figure de Rey (Osterrieth, 1944) (Annexe 15)

La figure de Rey est composée de 18 éléments organisés en trois parties : une forme globale (le grand rectangle), des éléments externes (carrés, croix, triangles), et des éléments internes à la forme globale (lignes, ronds...).

Il s'agit d'un test qui permet l'évaluation des fonctions exécutives telles que les capacités visuo-spatiales et visuo-constructives et la mémoire de travail, l'attention et la planification.

Il existe également très peu d'apprentissage implicite pour ce test qui peut être reproduit sur une courte échelle de temps.

4.2.3. Sélection des personnes de la recherche

Les patients pouvaient être inclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Patient majeur, entre 18 et 70 ans
- Avec un Episode Dépressif Majeur en cours (selon les critères du DSM-IV) **(Annexe 16)**
- Une intensité de la dépression évaluée par la HAMD ≥ 15
- Un niveau ≥ 3 de résistance selon la classification de Thase et Rush **(Annexe 2)**
- Sans changement de traitement antidépresseur ou thymorégulateur depuis au moins 15 jours
- Patients n'ayant jamais bénéficié de rTMS

Les patients étaient randomisés entre le bras de traitement « rTMS active et ECT » ou le bras « rTMS placebo et ECT » s'ils n'avaient eu aucun changement de traitement antidépresseur ou thymorégulateur depuis la dernière visite.

Les patients étaient exclus du protocole s'ils avaient :

- Des antécédents d'ECT pour l'épisode actuel
- Une contre-indication aux ECT : hypertension intracrânienne, l'infarctus du myocarde récent, l'insuffisance coronarienne évoluée, une maladie emboligène, les insuffisances cardiaques ou respiratoires graves en raison des risques liés à l'anesthésie, les accidents vasculaires cérébraux récents, l'existence de lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne, la présence d'anévrysmes ou malformations vasculaires cérébrales à risque hémorragique, l'anévrysme de l'aorte, l'existence d'un décollement de rétine, l'existence d'un phéochromocytome

- Des contre-indications absolues à la rTMS : tout matériel électronique implanté, tout corps étranger métallique intracrânien
- Des contre-indications à l'IRM : pacemaker ou stimulateur neurosensoriel ou défibrillateur implantable ; implants cochléaires ; corps étrangers ferromagnétiques oculaires ou cérébraux proches des structures nerveuses ; prothèses métalliques ; valves de dérivation neurochirurgicales ventriculopéritonéales ; tatouages contenant des particules de fer.
- Des contre-indications au PROPOFOL ou au curare ou à l'un de ses excipients
- Patients atteints d'une pathologie démentielle ou avec des antécédents d'épilepsie
- Présence de lésion cérébrale connue de quelque nature que ce soit (post-traumatique, vasculaire, tumorale...)
- Sujets déjà traités par une technique de stimulation électrique ou magnétique (ex : stimulation transcutanée ou radiculaire...)
- Patients souffrant de troubles auditifs sévères
- Femme en âge de procréer ne prenant pas de contraception efficace, enceinte ou allaitante (réalisation d'un test de grossesse)
- Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire ou personne placée sous sauvegarde de justice, ou tutelle ou curatelle
- Patients participant ou ayant participé à un essai clinique interventionnel dans les 30 jours précédant la visite d'inclusion

4.2.4. Description des deux bras de traitement

Bras ECT + rTMs active :

Les ECT étaient réalisées de façon bitemporale, à raison de deux séances par semaine avec 5 séances au total. La charge thérapeutique était déterminée après une titration par seuil et en prenant deux fois la charge obtenue pour avoir le seuil épileptogène.

Elles étaient réalisées sous anesthésie générale (AG) effectuée grâce au propofol à la dose de 1 à 2 mg/kg, associé à une curarisation brève par chlorure de suxaméthonium entre 0.3 et 0.8 mg/kg.

Les critères d'efficacité de la crise étaient définis par des caractéristiques électroencéphalographiques :

- Une crise supérieure à 20 secondes
- Ou la présence d'un SABC en cas de crise courte, comprise entre 15 et 20 secondes. Le SABC (suppression de l'activité biocorticale) est la période de silence post-ictal qui peut parfois être observé au niveau EEG au décours de la crise tonico-clonique. Cet indice serait un signe de la reprise de l'activité GABAergique au niveau frontal et est considéré par certains auteurs comme un signe d'efficacité de la crise (Suppes et *al.*, 1996).

Les séances de rTMS étaient réalisées sous neuronavigation en ciblant le CPFDL gauche identifié par un algorithme de repérage automatique mis au point par l'entreprise Syneika (aires de Brodmann 9 et 46). Les paramètres suivants étaient appliqués :

- Fréquence : 20 Hz
- Intensité de stimulation : 90% du seuil moteur de repos. Le seuil moteur de repos correspond à l'intensité minimale permettant d'obtenir dans 50% des cas au moins, une réponse électrique d'une amplitude supérieure à 50 μ V recueilli au niveau du muscle court abducteur du pouce, ce dernier étant au repos au moment de la stimulation.
- Nombre de séances : 5 (les séances sur la même journée sont espacées de 3 à 5 heures)
- Nombre de jours de traitement : 4 jours consécutifs
- Durée d'un train individuel de stimulation : 2 secondes
- Durée d'un intervalle intertrains : 60 secondes
- Nombre de trains : 20
- Nombre d'impulsions par séance : 800

Bras ECT + rTMs « sham » :

La même procédure ECT était appliquée et la procédure rTMS ne différait que par l'utilisation d'une bobine placebo bloquant la délivrance du champ magnétique au niveau du scalp. La bobine reproduisait l'artefact auditif de la sonde active.

4.2.5. Déroulement de l'étude

L'étude concernait tous les patients présentant un épisode dépressif caractérisé sévère pour qui une cure d'ECT était prévue. Le patient pouvait être hospitalisé ou suivi en ambulatoire. Les patients étaient informés de l'étude par le médecin qui posait l'indication d'ECT et s'ils acceptaient, ils étaient inclus dans un délai d'un mois avant le début des ECT. Pendant ce laps de temps nécessaire pour la réalisation du bilan pré-ECT (réalisation d'un fond d'œil, d'une consultation stomatologique, d'un électrocardiogramme, d'un bilan biologique standard et d'une consultation d'anesthésie), les patients réalisaient une IRM cérébrale adaptée à la neuronavigation. Ils étaient également évalués au niveau neuropsychologique et tout traitement par benzodiazépines ou antiépileptiques était arrêté.

A V1 (J1), les patients pouvaient être randomisés si leur traitement antidépresseur et thymorégulateur était resté stable depuis la dernière visite. Ils étaient évalués au niveau thymique par la HAMD et était randomisé dans un des deux bras de traitement. Ni l'évaluateur ni le patient n'avaient connaissance de ce bras.

Cinq séances de rTMS étaient réalisées de V1 (J1) à V4 (J4). Après la 5^{ème} séance de rTMS, le patient était réévalué au niveau thymique et au niveau de la tolérance du traitement.

Le lendemain de la 5^{ème} séance de rTMS, soit V5 (J5), le patient recevait sa première séance d'ECT.

Après trois ECT, à V8 (J12), le patient était réévalué au niveau thymique.

Lors de sa dernière visite, après 5 ECT (V11, J19), sa thymie était une nouvelle fois évaluée par la HAMD, de même que la tolérance au traitement et un bilan neuropsychologique était effectué. Le patient poursuivait ensuite sa cure d'ECT selon les pratiques habituelles.

Le déroulement de l'étude est résumé dans le schéma suivant (**Figure 8**) :

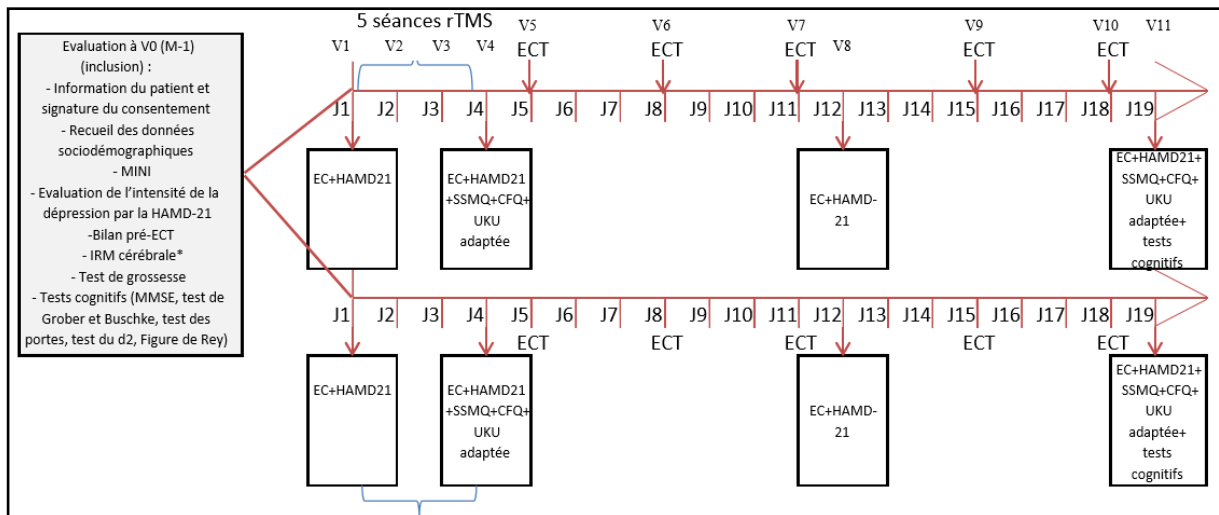


Figure 8 : Déroulement de l'étude STIMAGNECT

Légende : EC : Examen Clinique (constantes, précision des traitements)

4.2.6. Statistiques

Analyse des données cliniques et neuropsychologiques

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel SPSS (version 26).

Une description des caractéristiques des patients à l'inclusion a été effectuée pour l'échantillon entier et selon le groupe tiré au sort.

Les variables quantitatives ont été résumées sous forme de moyenne, écart-type et médiane.

Les variables qualitatives ont été résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

La comparaison de la variation des scores quantitatifs entre les deux groupes a été effectuée au moyen du test non paramétrique de Mann-Whitney.

Pour les variables de nature qualitative, la comparaison des deux groupes a été réalisée avec le test du Khi-2 de Pearson et, si les effectifs l'exigeaient, avec le test exact de Fisher.

Ces analyses ont été complétées par des analyses de covariance (ANCOVA) permettant de contrôler l'effet de certaines covariables.

A but exploratoire, les mesures cognitives ont été comparées avant et après cinq ECT au sein du groupe entier avec un test de Wilcoxon (pour les variables quantitatives) et un test de McNemar (pour les variables qualitatives). Les associations entre variables étaient testées à l'aide de corrélations de Spearman.

Gestion des données manquantes

Conformément à ce qui était mentionné dans le protocole, plusieurs types d'analyses ont été réalisées pour le critère de jugement principal :

- tout d'abord, une analyse en intention de traiter a été effectuée. Pour les patients n'ayant pas de score clinique et/ou neuropsychologique à J19 (patients perdus de vue), l'hypothèse du biais maximal a été considérée : on a attribué aux patients concernés du groupe ayant l'évolution la plus favorable la valeur minimale d'amélioration relative observée pour les deux groupes et à l'inverse on a attribué aux patients concernés du groupe ayant l'évolution la plus défavorable la valeur maximale d'amélioration relative observée pour les deux groupes afin de réduire le plus possible l'écart entre les deux groupes et d'obtenir ainsi une conclusion robuste.

- Puis, une analyse per-protocole a été menée en excluant les patients n'ayant pas le score clinique et/ou neuropsychologique à J19.

Les analyses sur les critères de jugement secondaire ont été effectuées en per-protocole.

Une différence a été considérée comme statistiquement significative si le degré de signification (p) était inférieur à 5%.

4.3. Résultats

4.3.1. Diagramme de flux

De juillet 2016 à juillet 2019, 46 patients ont été éligibles à l'étude et 44 patients ont été randomisés. Le diagramme de flux est résumé dans la **Figure 9**.

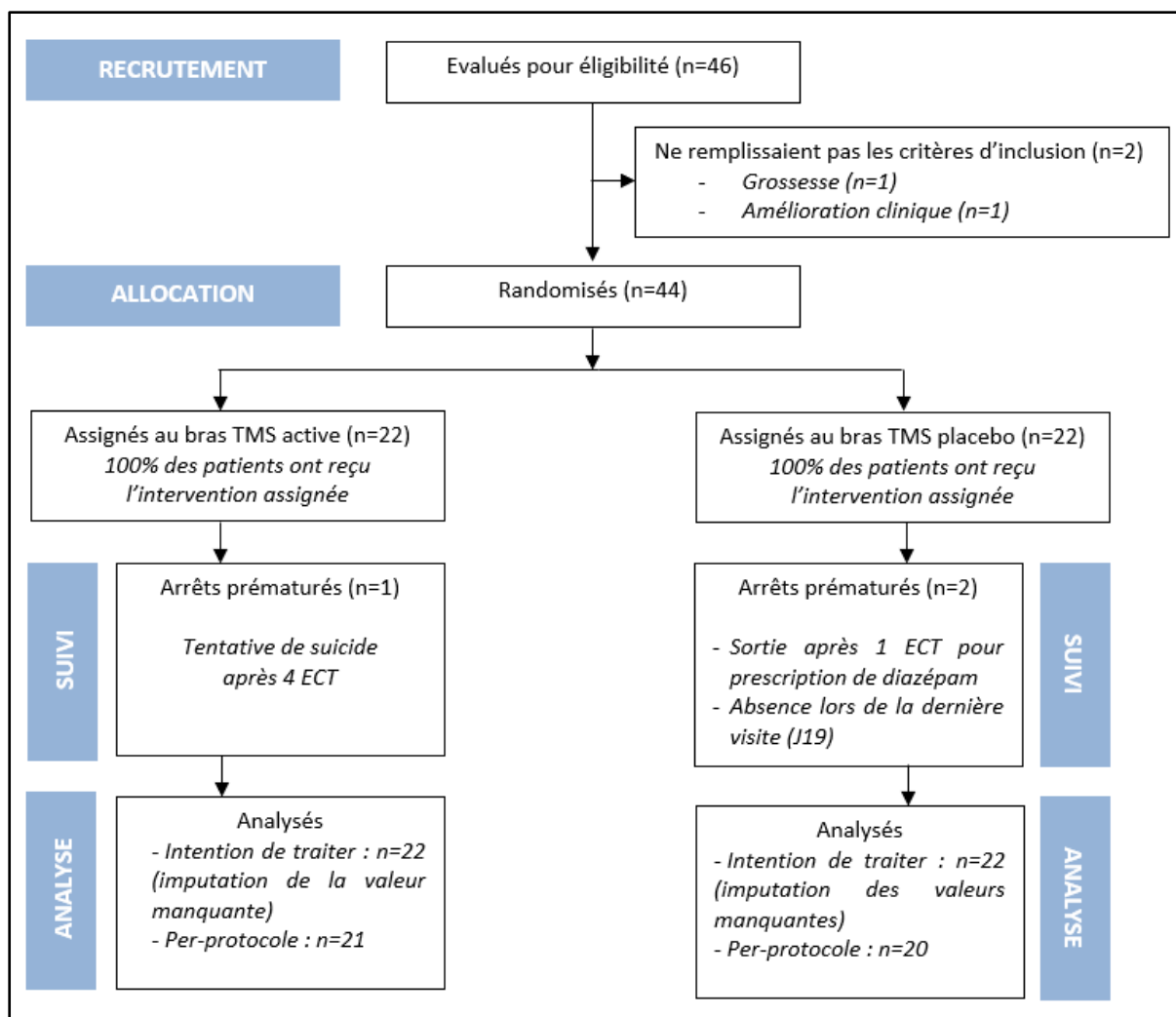


Figure 9 : Diagramme de flux de l'étude STIMAGNECT.

4.3.2. Description de l'échantillon lors de l'inclusion

4.3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques

Quarante-quatre patients (26 femmes, 18 hommes) ont été randomisés dans le centre de Rouen. Les patients étaient âgés en moyenne de 48,6 ans (écart-type =14,9 ; étendue=19-69 ans). Cinquante pour cent des patients étaient mariés/pacsés ou vivaient en couple, 27% étaient célibataires et 23% étaient divorcés ou veufs.

Concernant leur niveau scolaire, 33% des patients avaient un niveau inférieur au BAC, 12% un niveau BAC et 55% un niveau supérieur au BAC.

Concernant leur statut professionnel, 38,6% étaient actifs, 22,7% retraités, 4,5% étudiants, 13,6% sans profession et 20,5% avaient un statut d'invalidité.

4.3.2.2. Caractéristiques cliniques

Sur ces 44 patients, 59,1% (n=26/44) souffraient de dépression unipolaire et 40,9% de dépression bipolaire (n=18/44). Ces patients avaient déjà eu $5,7 \pm 5,5$ épisodes dépressifs. L'âge moyen de début des troubles était $32,2 \pm 14,6$ ans. En moyenne, $16,7 \pm 11,7$ ans s'étaient écoulés depuis le début de leur maladie. La durée de l'épisode dépressif en cours était de $27,8 \pm 27,2$ mois. Leur risque suicidaire était : élevé (40,9%), moyen (11,4%), léger (36,4%). Seuls 11,3% des patients ne présentaient pas de risque suicidaire. Leur nombre moyen de traitements essayés pour l'épisode en cours s'élevait à $7 \pm 2,8$. Leur score moyen à l'échelle d'Hamilton à l'inclusion était de $27,1 \pm 5,1$.

Concernant les comorbidités, 47,7% souffraient d'un trouble panique (4,5% avec agoraphobie) ; 31,8% de phobie sociale ; 25% d'un trouble anxieux généralisé ; 6,8% d'un trouble de stress post-traumatique et 4,5% de boulimie. Des symptômes psychotiques étaient présents chez 9,1% des patients. Concernant les addictions, 11,4% présentaient une addiction à l'alcool et 4,5% une addiction à une autre substance autre que la nicotine.

Au moment de l'inclusion, les deux groupes ne présentaient pas de différence significative concernant les variables socio-démographiques et cliniques. Ces données figurent dans le **Tableau 7**.

Concernant leur traitement pharmacologique, 52% des patients du groupe actif et 63,6% des patients du groupe placebo prenaient du Lithium ($\chi^2=0,559$, $p=0,455$). Des antipsychotiques étaient prescrits à 71,4% des patients du groupe actif et à 63,6% des patients du groupe placebo ($\chi^2=0,297$, $p=0,586$).

Tableau 7 : Comparaison des deux groupes de patients lors de l'inclusion.

	Groupe Actif Moyenne (écart-type) Fréquence	Groupe Placebo Moyenne (écart-type) Fréquence	Valeur statistique [degré de liberté]	p
Age	48,64 (14,36)	48,55 (15,84)	$t_{42} = 0,020$	0,984
Sexe	54,5% de femmes 45,5% d'hommes	63,6% de femmes 36,4% d'hommes	$X^2_{[1]} = 0,376$	0,540
Echelle d'Hamilton	26,09 (5,65)	28,05 (4,50)	$t_{42} = -1,270$	0,211
Durée de l'épisode actuel (en mois)	24,64 (19,00)	30,95 (33,72)	$t_{42} = -0,766$	0,448
Nombre de traitement	6,95 (3,03)	7,05 (2,58)	$t_{39} = -0,111$	0,912
Nombre d'épisode dépressif	6,43 (6,32)	5,00 (4,64)	$t_{41} = 0,848$	0,402
Age au début de la maladie (ans)	31,73 (15,32)	32,73 (14,25)	$t_{42} = -0,224$	0,824
Durée totale de la maladie (mois)	203,09 (150,15)	198,55 (133,91)	$t_{42} = 0,106$	0,916
Présence d'un risque suicidaire	81,81% des patients	95,45% des patients	<i>Fisher Exact</i>	0,345
Type de dépression	-unipolaire : 50% -bipolaire : 50%	-unipolaire : 68,2% -bipolaire : 31,8%	$X^2_{[1]} = 1,504$	0,220

4.3.2.3. Données neuropsychologiques

L'ensemble des patients ont pu passer le Mini-Mental State Examination (MMSE) à J0 (n=44). En revanche, l'état clinique de quelques patients a rendu impossible la passation du test D-2 (n=3), du test des portes (n=1 à la partie A, n=2 à la partie B), et au test de la figure de Rey (n=3).

Le dépistage des déficits cognitifs a été fait à l'aide du MMSE. Selon les recommandations du GRECO, le seuil le plus discriminant pour considérer un score comme anormal était 24 (score inférieur à 24), tout âge et niveau socio-culturel confondus : 20,5% des patients (n=9/44) présentaient un déficit cognitif lors de la première évaluation.

Au test des Portes, qui évalue la mémoire visuelle, 48,8% des patients présentaient des résultats pathologiques (n=21/43) à la partie A, et 35,7% (n=15/42) à la partie B. La relative meilleure réussite des patients à la partie B témoigne de l'impact de fluctuations attentionnelles sur les processus mnésiques. Lors de la passation de la partie B, il est précisé au patient qu'elle est plus difficile, ce qui semble induire une meilleure mobilisation de leurs capacités attentionnelles.

La figure de Rey permettait d'évaluer les capacités de perception visuo-spatiale, les capacités visuo-constructives, les capacités de planification et d'organisation : 36,6% des patient de l'échantillon total présentaient un score pathologique à l'épreuve de copie de ce test (n=15/41).

Au test du D2 qui évalue l'attention, 51,2% des patients présentaient un déficit de vitesse de traitement (indice GZ ; n=21/41) et 7,3% un déficit de concentration (indice KL ; n=3/41). Le pourcentage d'erreur moyen était de 4,8% (écart-type =5,1).

Concernant les performances en mémoire verbale, il existait des déficits au RL/RI-16 dans une partie de l'échantillon. Ainsi, des performances en dessous de la norme apparaissaient chez 20,9% des patients (n=9/43) pour le rappel immédiat, chez 18,6% des patients pour le rappel total 1 (n=8/43), chez 11,6% pour le rappel total 2 (n=5/43), chez 14,0% pour le rappel total 3 et le rappel total différé (n=6/43). Concernant l'épreuve de reconnaissance, 20,9% des patients présentaient un déficit (n=9/43). En revanche aucun patient n'a fait de fausses reconnaissances.

Les résultats initiaux des patients aux tests neuropsychologiques entre le groupe rTMS actif et le groupe placebo figurent dans le **Tableau 8**. Les deux groupes ne révélaient pas de différence significative entre les différents tests et subtests.

Tableau 8 : Performances aux tests neuropsychologiques des deux groupes lors de l'inclusion

	Groupe Actif Moyenne (écart-type)	Groupe Placebo Moyenne (écart-type)	Valeur statistique [degré de liberté]	p
MMS Score Total (/30)	26,38 (3,58)	26,48 (2,46)	t ₄₀ = -0,10	0,921
Test des Portes A: score Z	5,95 (3,68)	7,05 (4,01)	t ₃₉ = -0,913	0,367
Test des Portes B: score Z	7,05 (3,38)	6,76 (3,27)	t ₃₉ = 0,277	0,783
Figure de Rey: score Z	-1,65 (2,39)	-1,11 (1,49)	t ₃₇ = -0,844	0,404
D2 GZ NS	85,37 (9,75)	83,75 (7,30)	t ₃₇ = 0,59	0,560
D2 F%	4,12 (3,75)	5,21 (6,11)	t ₃₇ = -0,67	0,509
D2 KL NS	92,74 (6,38)	90,30 (6,23)	t ₃₇ = 1,21	0,235
RL/RI-16: rappel libre 1	-0,73 (0,88)	-0,84 (1,07)	t ₄₁ = -0,370	0,713
RL/RI-16: rappel libre 2	-0,72 (0,98)	-0,91 (0,96)	t ₄₁ = -0,634	0,530
RL/RI-16: rappel libre 3	-0,88 (1,13)	-0,99 (1,11)	t ₄₁ = -0,310	0,758
RL/RI-16: rappel total différé	-0,80 (1,19)	-1,04 (0,94)	U = 276,500	0,269

4.3.3. Effet de la potentialisation des ECT par la rTMS sur le critère de jugement principal

Plusieurs types d'analyses ont été menés : une analyse en intention de traiter, où les données manquantes ont été imputées selon l'hypothèse du biais maximal (voir partie méthodologie) et une analyse de type per protocole, excluant les patients n'ayant pas de score à l'échelle d'Hamilton à J19 (après 5 ECT).

- Analyse en intention de traiter :

Trois patients sont sortis de l'étude précocement (avant J19) : un dans le groupe actif et deux dans le groupe placebo. La valeur maximale d'amélioration relative a été attribuée au patient du groupe actif, tandis que la valeur minimale d'amélioration relative a été attribuée aux patients du groupe placebo.

Conformément au protocole, l'amélioration relative entre J1 (jour de la randomisation du patient et de la première séance de TMS) et J19 a été comparée entre les deux groupes à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Une différence significative d'amélioration relative a été mise en évidence entre les deux groupes ($U= 350$; $p= 0,011$; $\eta^2= 0,1475$ (**effet large**)) avec une médiane de l'amélioration relative de **47,46%** dans le groupe actif versus **25,46%** dans le groupe placebo.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à J1 ($U= 197$; $p= 0,289$).

- Analyses en per-protocole :

Comparaison de l'amélioration relative entre les deux groupes

L'analyse per-protocole portait uniquement sur les patients présentant des mesures à J1 et J19 ($N=41$). Une différence significative d'amélioration relative a été mise en évidence entre les deux groupes ($U= 348,5$; $p< 0,001$; $\eta^2= 0,319$ (**effet large**)) avec une médiane de l'amélioration relative de **48,48%** dans le groupe actif versus **23,44%** dans le groupe placebo.

L'amélioration clinique relative a également été comparée entre les deux groupes entre J1 et :

- la fin des séances de TMS active/placebo (J4) : il n'y avait pas de différence entre les groupes ($U=254,5$; $p=0,565$) ;

- trois séances d'ECT (J12) : il n'y avait pas de différence entre les groupes ($U=291$; $p=0,145$) ;

L'évolution des moyennes des scores à l'échelle d'Hamilton au cours des visites est illustrée dans la **Figure 10**.

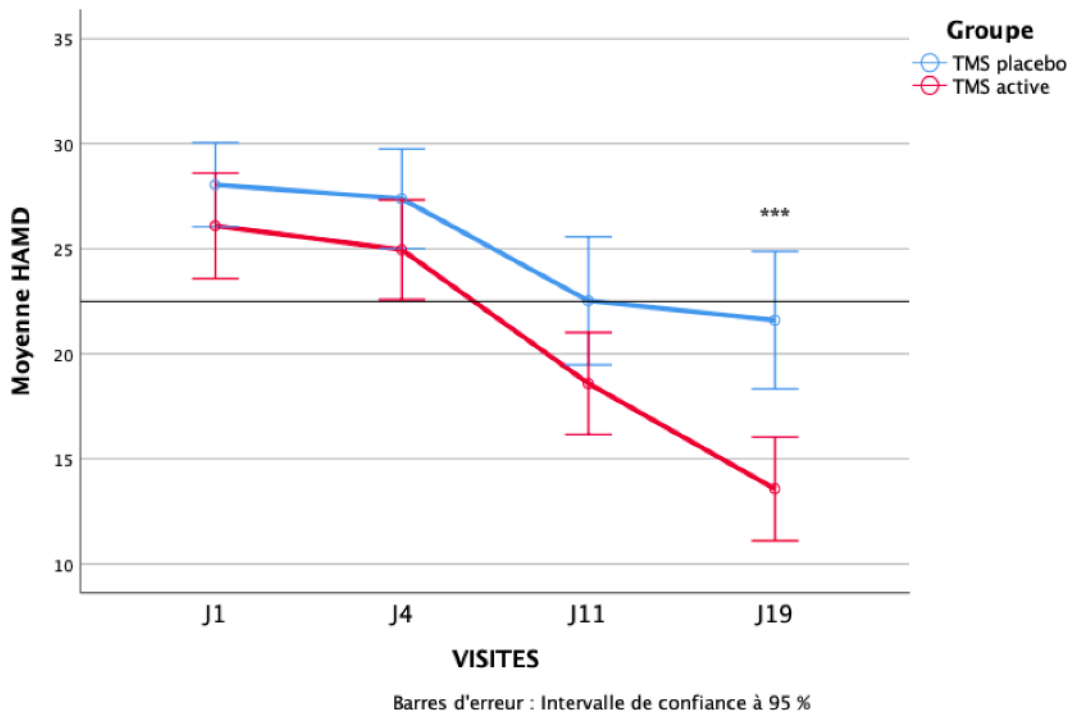


Figure 10 : Evolution des scores à l'échelle d'Hamilton au cours du temps.

Notes. J1= score à l'inclusion, J4= score après les séances de TMS active/placebo, J11= score après 3 ECT, J19= score après 5 ECT

Après 5 séances d'ECT, quatre patients se trouvaient en rémission, c'est-à-dire que leur score à l'échelle d'Hamilton était inférieur ou égal à 7 : trois d'entre eux se trouvaient dans le groupe actif, un dans le groupe placebo (Test Exact de Fisher, $p=0,606$).

Si l'on considère plutôt le taux de répondeur, défini comme une baisse supérieure à 50% du score à l'échelle d'Hamilton, huit patients étaient répondeurs dans le groupe actif (38,1%) et deux dans le groupe placebo (10%). Il n'y avait pas de différence significative à proprement parler mais une tendance (Test Exact de Fisher, $p=0,067$).

Comparaison de l'amélioration relative entre les deux groupes avec ajustement sur des covariables

Dans un second temps, nous avons voulu examiner la différence d'amélioration relative entre les groupes en contrôlant l'effet de certaines variables concomitantes. Pour cela, des ANCOVA (analyse de la covariance) ont été réalisées après avoir vérifié au préalable les postulats¹ de cette analyse.

La différence d'amélioration relative restait significative entre les deux groupes lorsque l'effet de la durée totale de la maladie ($F[1,38]=17,036$; $p<0.001$; partial $\eta^2= 0,310$ (effet large)) et de la durée de l'épisode ($F[1,38]=15,756$; $p<0.001$; partial $\eta^2= 0,293$ (effet large)) étaient contrôlés.

4.3.4. Etude de la tolérance de la TMS et des ECT

- Bilan neuropsychologique :

Aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes concernant l'évolution des scores neuropsychologiques avant et après ECT (**Tableau 9**).

Concernant les variables qualitatives du RL/RI-16, le pourcentage de patients qui présentaient une dégradation de leurs performances après 5 ECT a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test de Fisher Exact : il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le Rappel immédiat ($p=1,00$), le Rappel total 1 ($p=0,304$), le Rappel total 2 ($p=0,417$), le Rappel total 3 ($p=1,00$), le Rappel total différé ($p=1,00$) et la Reconnaissance ($p=0,710$).

¹ normalité de la distribution des résidus, homogénéité des variances, linéarité de la covariante à la variable dépendante à chaque niveau de la variable groupe, homoscedasticité, homogénéité des pentes de régression

Tableau 9 : Comparaison de l'évolution (post – pré) des performances cognitives des deux groupes

Evolution des indices	Groupe Actif		Groupe Placebo		Valeur statistique	p
	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane		
Post – Pré						
MMS Score Total (/30)	0,43 (2,64)	0,00	-0,05 (3,61)	-1,00	U= 209,5	0,784
Test des Portes A : score Z	0,55 (3,50)	0,00	-0,22 (3,47)	0,00	U=192,0	0,721
Test des Portes B : score Z	-0,35 (4,43)	0,00	0,00 (3,85)	0,00	U=170,5	0,780
Figure de Rey : score Z	0,56 (1,74)	0,54	0,66 (2,17)	0,82	U=154,0	0,812
D2 GZ NS	4,37 (8,30)	5	3,24 (7,84)	2,00	U=177,5	0,612
D2 F%	0,17 (5,80)	0,24	-2,43 (6,02)	-1,23	U=200,0	0,222
D2 KL NS	3,21 (6,79)	4	5,41 (7,05)	5,00	U= 133,5	0,374
RL/RI-16						
Rappel libre 1 : score Z	-0,14 (1,07)	0,00	-0,12 (0,97)	0,00	U=181,5	0,808
Rappel libre 2 : score Z	-0,46 (1,02)	-0,44	-0,29 (1,00)	-0,22	U=169,5	0,756
Rappel libre 3 : score Z	-0,36 (1,01)	-0,45	-0,45 (1,51)	0,00	U=179,0	0,976
Rappel libre différé : score Z	-1,00 (1,06)	-0,91	-1,01 (1,06)	-0,91	U=176,0	0,906

- Plaintes subjectives :

La plainte des patients concernant leurs éventuels troubles cognitifs était comparée entre les deux groupes après les séances de rTMS (active ou placebo), puis après les 5 séances d'ECT. Les résultats figurent dans le **Tableau 10**.

Concernant l'échelle SSMQ (Squire Subjective Memory Questionnaire), il n'y avait pas de différence entre les groupes après TMS et après ECT. Concernant l'échelle CFQ (Cognitive Failure Questionnaire), il n'y avait pas de différence entre les groupes après rTMS. En revanche, il y avait une différence significative après 5 ECT avec moins de plaintes subjectives dans le groupe rTMS active que dans le groupe placebo ($p=0,016$; $\eta^2= 0,16$ *effet large*).

Tableau 10 : Plaintes subjectives des patients après TMS et après ECT

	Groupe Actif		Groupe Placebo		Valeur statistique	p
	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane		
SSMQ après TMS active/placebo	0,33 (1,32)	0,00	-0,2 (0,95)	0,00	U= 239	P=0,183
SSMQ après 5 ECT	-2,19 (5,26)	-1,00	-6,68 (10,29)	-3,00	U= 249,5	P=0,178
CFQ après TMS active/placebo	2,30 (6,16)	0,00	2,63 (10,98)	0,00	U= 213	P=0,531
CFQ après 5 ECT	2,35 (5,26)	0,00	9,84 (13,60)	5,00	U=105	p=0,016

Après 5 ECT, la plainte subjective de troubles cognitifs rapportée par les patients était corrélée au déficit de mémoire à long terme évaluée par le test RL/RI-16, qu'il s'agisse du SSMQ ($\rho=0,353$; $p=0,032$) ou du CFQ ($\rho=-0,326$; $p=0,049$).

- Effets indésirables :

A l'aide de l'échelle UKU, les effets indésirables ont été évalués après les séances de TMS et les séances d'ECT dans les deux groupes.

Dans l'échantillon total, tout groupe confondu, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pas les patients après les séances de TMS (active ou placebo) étaient : des céphalées (27%), une asthénie (21%), des troubles du sommeil (7%), des paresthésies (7%) et une augmentation des rêves.

Après 5 ECT, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : l'asthénie (50%), les céphalées (46%), les troubles mnésiques (50%), les troubles de la concentration (27%), les vertiges (18%), la sédation (18%), les paresthésies (7%) et l'augmentation des rêves (7%).

Comparaison des groupes après rTMS

Après les séances de rTMS (J4), il n'y avait aucune différence entre les groupes concernant la fréquence des céphalées avec 27% des patients de chaque groupe qui en souffraient ($\chi^2= 0$; $p=1,0$). Il n'y avait pas de différence non plus concernant l'asthénie avec 18% des patients du groupe placebo et 23% des patients du groupe actif qui en souffraient (Test Exact de Fisher ; $p=1,0$).

Comparaison des groupes après ECT

Après 5 ECT, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les effets indésirables entre les groupes (**Figure 11**).

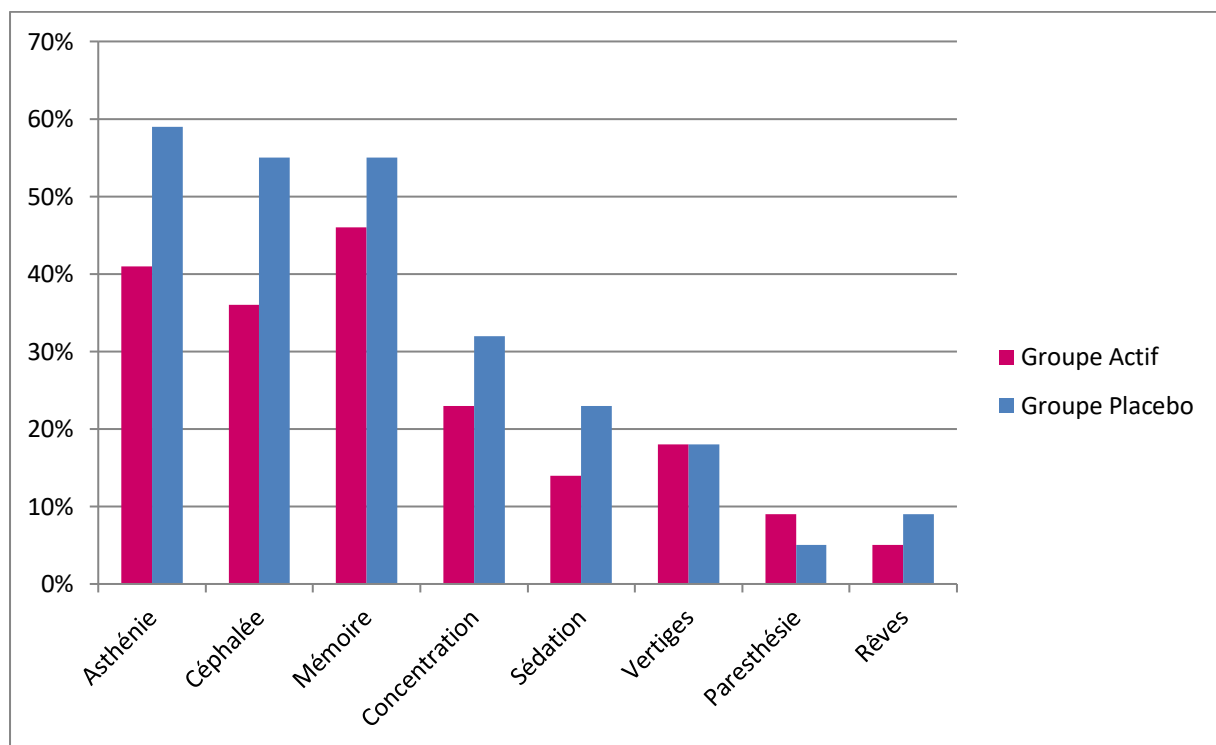


Figure 11 : Fréquence des effets indésirables après 5 ECT dans les deux groupes de patients

Notes. Les différences n'étaient pas significatives : asthénie ($\chi^2= 1,45$; $p=0,23$), céphalée ($\chi^2= 1,47$; $p=0,23$), troubles de la mémoire ($\chi^2= 0,36$; $p=0,55$), troubles de la concentration ($\chi^2= 0,46$; $p=0,50$), sédatation (Fisher Exact; $p=0,70$), vertiges ($\chi^2= 0,00$; $p=1,00$), paresthésie ($\chi^2= 0,36$; $p=0,55$), , augmentation des rêves (Fisher Exact; $p=1,00$).

4.3.5. Analyses exploratoires

- Effet des ECT sur la cognition :

Les performances de l'ensemble des patients, quel que soit leur bras de traitement, ont été comparées entre l'inclusion et après 5 ECT (n=40 patients) (**Tableau 11**).

Une amélioration significative a été mise en évidence au test du D2, concernant les indices de vitesse de traitement (GZ) et de concentration (KL). Les performances à la figure de Rey ont été également améliorées, témoignant soit d'une réelle amélioration des capacités de perception visuo-spatiale et des capacités visuo-constructives, soit d'une amélioration attentionnelle.

En revanche, une diminution des capacités mnésiques a été montrée au test du RL/RI-16 avec une baisse significative du rappel libre (2 et 3) et du rappel libre différé. Concernant les variables qualitatives (Rappel Immédiat, Rappel Total (1,2 et 3, Rappel Total différé), le test de McNemar a mis en évidence une différence significative entre l'inclusion et après 5 ECT pour le Rappel Total 2 (23,5% des patients normaux à l'inclusion pour cet indice présentaient un score pathologique après 5 ECT ; $p=0,039$) et le Rappel Total 3 (33,3% des patients normaux à l'inclusion pour cet indice présentaient un score pathologique après 5 ECT ; $p=0,022$), reflétant des difficultés d'apprentissage. Le rappel Total Différé était également détérioré avec 48,5% des patients ayant un score normal à l'inclusion présentant un score pathologique après 5 ECT ($p=0,001$), ce qui indique une altération de la mémoire à long terme. Enfin, la fréquence des Fausses Reconnaissances augmentait avec 40% des patients initialement normaux qui présentaient une réponse pathologique après 5 ECT ($p=0,035$).

Il n'y avait pas de corrélation entre l'amélioration clinique et la dégradation des performances de mémoire à long terme (rappel libre différé, indice présentant la diminution la plus marquée après 5 ECT) quel que soit le groupe (groupe actif : $\rho=0,124$; $p=0,603$ et groupe placebo : $\rho=-0,168$; $p=0,504$).

Tableau 11 : Evolution des scores neuropsychologiques des patients avant et après 5 ECT

	AVANT		APRES 5 ECT		W	p	Eta carré
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane			
MMS Score Total (/30)	26,4 (3,08)	27	26,6 (2,76)	27	363,5	0,628	
Test des Portes A: score Z	6,82 (3,78)	7	7 (4,01)	6	187,5	0,760	
Test des Portes B: score Z	7,08 (3,3)	8	6,89 (4,22)	7	249	0,778	
Figure de Rey: score Z	-1,41(2,04)	-1,18	-0,8 (1,63)	0	349	0,048*	0,11 medium
D2 GZ NS	84,64 (8,74)	83,5	88,47 (9,13)	88	497	0,01**	0,18 large
D2 F%	4,69 (5,21)	3	3,63 (4,14)	2,1	245	0,167	
D2 KL NS	91,64 (6,55)	90,5	95,89 (6,92)	95,5	461,5	0,001***	0,29 large
RL/RI-16							
Rappel libre 1 : score Z	-0,78 (0,97)	-0,77	-0,95 (0,98)	-0,82	210,5	0,460	
Rappel libre 2 : score Z	-0,82 (0,96)	-0,82	-1,19 (1,08)	-1,12	148,5	0,029*	0,12 medium
Rappel libre 3 : score Z	-0,94 (1,10)	-0,84	-1,27 (1,28)	-1,30	148,5	0,049*	0,10 medium
Rappel libre différé : score Z	-0,92 (1,06)	-0,69	-1,98 (1,27)	-1,99	32,5	<0,001***	0,52 large

Notes. Est considéré comme pathologique un score Z inférieur ou égal à -1,65

- Effet du lithium sur la cognition :

L'influence du lithium sur la plainte cognitive subjective, évaluée avec le SSMQ et le CFQ et sur la diminution des capacités mnésiques à long terme, évaluées avec le RL/RI-16, a été étudiée en comparant ces variables chez les patients prenant ou non du Lithium.

Après 5 ECT, il n'y avait pas différence entre les patients prenant ou non du lithium concernant la plainte subjective (SSMQ : U=137,5 ; p=0,187 et CFQ : U=181 ; p=0,954) et la détérioration mnésique (U=137,5 ; p=0,258).

- Impact de la rTMS sur la charge électrique utilisée lors des séances d'ECT :

La charge était significativement différente entre les deux groupes (U=145 ; p=0,036 ; $\eta^2=0,10$ effet médium) : la charge moyenne (SD) était de 199 (99) et la médiane à 154 dans le groupe

« rTMS active + ECT », tandis que la charge moyenne était de 320 (213) et la médiane à 241 dans le groupe « rTMS placebo + ECT ».

L'amélioration clinique des patients était corrélée négativement avec la charge dans le groupe « rTMS active + ECT » ($\rho=-0,708$; $p<0,001$) mais pas dans le groupe « rTMS placebo + ECT » ($\rho=-0,268$; $p=0,253$).

En revanche, la prise d'antipsychotiques ne modifiait pas la charge ($U=215,00$; $p=0,607$).

- Impact de la rTMS sur le SABC :

La fréquence des SABC au cours des cinq séances d'ECT ne différait pas entre le groupe rTMS active et le groupe rTMS placebo ($U=224$; $p=0,666$). Il n'y avait pas de corrélation entre cette fréquence et d'une part l'amélioration des symptômes dépressifs ($\rho=0,149$; $p=0,352$), et d'autre part la dégradation des performances mnésiques ($\rho=-0,001$; $p=0,993$).

- Impact de la rTMS sur la durée de la crise :

On ne retrouvait pas d'effet de la rTMS active sur la durée de la crise ($U=279$; $p=0,385$), avec une médiane de 28,4 secondes dans le groupe actif et de 23,4 secondes dans le groupe placebo.

On retrouvait une corrélation entre la durée de la crise et l'amélioration clinique ($\rho=0,429$; $p=0,005$) tout groupe confondu.

4.4. Discussion

4.4.1. Caractéristiques de la population étudiée

Les patients qui ont été inclus dans cette étude sont des patients présentant les caractéristiques habituelles des patients TRD qu'ils soient uni ou bipolaires (Holtzmann *et al.*, 2016 ; Bennabi *et al.*, 2015), à savoir : une prédominance de femmes (26 pour 18 hommes), un nombre important d'épisodes dépressifs antérieurs ($5,7 \pm 5,5$) sur 16 ans et demi environ et de nombreuses lignes de traitements essayées pour l'épisode en cours ($7,0 \pm 2,8$). De plus, les patients présentaient une symptomatologie sévère (score à la Hamilton de $27,1 \pm 5,1$), avec une forte comorbidité anxieuse et un risque suicidaire dans 88,7% des cas.

Par contre, la population n'apparaissait pas majoritairement célibataire, avec un faible niveau d'éducation ou inactive comme le laisse apparaître la littérature sur la TRD.

Notre population d'étude est également marquée par la présence de nombreux troubles cognitifs avant même de débiter les ECT : des altérations de l'efficacité globale (20,5% des patients avec un MMSE pathologique), de la mémoire visuelle (48,8% de patients avec un test des portes A pathologique), des fonctions exécutives (36,6% de patients avec une Figure de Rey pathologique), des troubles attentionnels (51,2% des patients avec une vitesse de traitement altérée) et de la mémoire verbale (20,9% des patients avec des scores pathologiques au rappel immédiat du RL/RI-16 et 14% au rappel total différé), qui sont des altérations couramment retrouvées dans la TRD (Biedermann *et al.*, 2016 ; Murrough *et al.*, 2011).

Ainsi, notre population d'étude semble très représentative d'une population de TRD et aucun facteur clinique ni thérapeutique (présence de lithium ou d'antipsychotique) ne différenciait le groupe actif et placebo.

4.4.2. Effet de la potentialisation sur l'amélioration clinique des patients

Le résultat principal de notre étude et qui vérifie notre hypothèse de départ est que la réalisation de cinq rTMS-HF active avant la cure d'ECT a amélioré significativement la réponse clinique des patients après cinq ECT (**47,46%** d'amélioration relative à la HAMD dans le groupe actif versus **25,46%** dans le groupe placebo ; $p=0,011$). Ces résultats restent significatifs aussi bien en ITT qu'en per protocole.

Cet effet n'a pas été retrouvé après les cinq séances de rTMS, ce qui était attendu, le nombre de cinq rTMS ayant été choisi pour ne pas observer d'effet antidépresseur propre de la rTMS mais avoir un effet « d'amorce » (Bortolomasi *et al.*, 2007 ; Rothärmel *et al.*, 2017). Une tendance à l'amélioration après trois ECT laisse suggérer que l'effet potentialisateur de la rTMS sur les ECT soit différé et qu'il faille probablement entretenir l'effet au terme de ces cinq ECT.

A notre connaissance, une seule équipe a utilisé la rTMS à haute fréquence en association avec les ECT afin de diminuer par deux le seuil épiléptogène d'un patient et ainsi réduire la charge

électrique nécessaire à la séance d'ECT (Albrecht *et al.*, 2019). Dans cette étude de cas, une séance de rTMS était réalisée 70 minutes avant chaque séance d'ECT, en utilisant un nombre de pulses par séance relativement similaire à notre protocole. Le procédé était réalisé en ouvert, sans groupe placebo, et il n'y avait pas d'effet rapporté sur la thymie de l'association rTMS-HF et ECT.

Cet effet sur la charge électrique est également retrouvé dans notre étude, puisqu'elle apparaît en moyenne plus basse dans le groupe actif (199 ± 99 mC) que dans le groupe placebo (320 ± 213), sans influence retrouvée de la prise d'antipsychotique. S'il semble connu que la rTMS-HF augmente l'excitabilité corticale (Modugno *et al.*, 2001), il semble qu'il faille un nombre répété de stimuli pour obtenir une facilitation corticale prolongée, ce qui est le cas dans cette étude (Peinemann *et al.*, 2004).

Il apparaît donc que la rTMS à haute fréquence appliquée suffisamment longtemps avant les ECT puisse servir de potentialisateur des ECT en augmentant l'excitabilité corticale et en baissant le seuil épiléptogène. En revanche, l'association n'augmentait pas la durée de la crise d'épilepsie ni le pourcentage de SABC sur ces cinq ECT.

4.4.3. Effets de l'association sur la tolérance des ECT

Pour ce qui est de la tolérance et notamment cognitive, aucune différence entre le groupe rTMS active et rTMS placebo n'a été mise en évidence. Les effets secondaires mis en évidence après les cinq séances d'ECT sont les effets habituellement décrits dans la littérature : asthénie, céphalées (transitoires), troubles de la mémoire et de la concentration et une sensation de sédation (Chanpattanan, 2007 ; Kennedy *et al.*, 2009 ; National Institute for Clinical Excellence, 2010).

La meilleure tolérance observée sur le CFQ dans le groupe actif versus le groupe placebo est sans doute à mettre en lien avec une amélioration de l'attention et de la réponse motrice, ce questionnaire n'évaluant pas uniquement la mémoire contrairement au SSMQ.

A noter également que nous n'avons pas trouvé d'effet délétère du lithium sur la cognition (Patel *et al.*, 2019), sans doute parce qu'il était utilisé à des valeurs basses avant et pendant toute la cure ECT.

4.4.4. Limites de l'étude

Bien que prospective, randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle, notre étude comporte un certain nombre de limites.

La première est son manque de suivi à long terme. L'objectif de l'étude était de montrer une efficacité à court terme de la potentialisation des ECT par la rTMS, au moment où l'effet des ECT commence à être décrit (Kellner *et al.*, 2010). Des analyses sont en cours sur les données cliniques (HAMD) à 8 et 12 ECT pour savoir si l'effet se maintient dans le temps. Par ailleurs, la littérature nous a offert d'autres exemples, dans la dépression, de molécules ayant montré un effet « starter » en association des antidépresseurs : le lithium (de Montigny *et al.*, 1983) et le pindolol. L'effet « starter » du lithium a été répliqué alors que celui du pindolol non (Pérez *et al.*, 1997). Ces données nous invitent à vouloir répliquer nos résultats sur une autre population.

La seconde limite est le manque d'évaluation des mécanismes d'action des ECT et de la rTMS. Les critères électroencéphalographiques ne nous ont pas permis d'élucider complètement le mécanisme de cette potentialisation et d'autres mesures biologiques ou d'imagerie s'avèreraient nécessaires. On pense à l'imagerie fonctionnelle pour visualiser le métabolisme Glutamatergique/GABAergique ou encore le dosage périphérique du BDNF.

En termes d'évaluation clinique, les patients n'ont pas eu d'évaluation standardisée de leur personnalité alors que les troubles de la personnalité sont souvent cités comme facteur de résistance dans la TRD (Holtzmann *et al.*, 2016 ; Bennabi *et al.*, 2015). Ce manquement pourrait constituer une troisième limite.

Enfin, même si les traitements par benzodiazépines et antiépileptiques ont été systématiquement arrêtés avant le début de l'étude, il y a eu cinq déviations de protocole : deux patients n'ont pas pu arrêter complètement leur traitement par benzodiazépine et une dose minimale et stable a été gardée. Les benzodiazépines étaient néanmoins suspendues la veille au soir et le matin même des ECT. Trois autres patients sont également restés sous lamotrigine, ce traitement n'étant pas décrit comme gênant la cure (Sienaert et Peuskens, 2007). Sur ces cinq patients, quatre étaient dans le groupe placebo : trois ont montré des améliorations thymiques relatives de 27%, 28% et 40%, avec des charges électriques basses à la 5^{ème} ECT (154 mC, 252 mC et 403 mC). Un seul patient du groupe placebo a montré une amélioration plus faible que

la moyenne de son groupe, soit 17% d'amélioration, avec une charge élevée à cinq ECT (614 mC). La seule patiente du groupe actif sous benzodiazépine à quant à elle montré 25% d'amélioration clinique relative avec une charge de 461 mC à cinq ECT. Ainsi, même si ces données constituent des limites évidentes au protocole, il est difficile de conclure quant à l'impact de ces traitements sur la réponse à la potentialisation, d'autant qu'un article récent rapporte plutôt une amélioration des ECT sous benzodiazépines (Delamarre *et al.*, 2019).

CHAPITRE 3 : Discussion

CHAPITRE 3 : Discussion

1. Les patients résistants et ultra-résistants : des maladies à part ?

Un des premiers constats que nous pouvons faire est qu'il est impossible, à l'heure actuelle, de prédire la réponse à un traitement dans les troubles psychiatriques alors même que nous disposons de molécules ayant des profils pharmacologiques différents.

La thématique de la résistance aux thérapeutiques est devenue au cours de ces dernières décennies un champ d'investigation afin d'en connaître les mécanismes physiopathologiques. Nous disposons ainsi d'études montrant que les patients répondeurs aux antipsychotiques, qui ont pour propriétés communes d'être des bloqueurs de la transmission dopaminergique dans la schizophrénie, seraient caractérisés par une hyperdopaminergie comparativement aux résistants où une élévation du taux de glutamate serait observée au niveau du cortex cingulaire antérieur (Demjaha *et al.*, 2014 ; Guillin *et al.*, 2007 ; Howes *et al.*, 2015). Ces particularités de fonctionnement se retrouvent également dans la dépression pharmacorésistante où il existerait des anomalies fonctionnelles des auto-récepteurs 5-HT_{1A} mais aussi du transporteur de la sérotonine, comparativement aux patients répondeurs aux ISRS (Coplan *et al.*, 2014 ; Miller *et al.*, 2013 ; Spies *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2016). Les résultats des études d'imagerie morphologique et fonctionnelle ainsi que l'études des profils cognitifs dans la TRD, TRS ou les TSA font également apparaître des particularités distinguant les patients répondeurs des non-répondeurs (Anderson *et al.*, 2015 ; Kraus *et al.*, 2019 ; Quarantelli *et al.*, 2014). Mais sans doute encore plus parlant sont les avancées de la génétique qui pour la première fois met en exergue des facteurs de risque à fort impact mais extrêmement rares, laissant penser que la nosographie actuelle reste trop réductrice et qu'en fait, il se pourrait que ces entités soient de multiples maladies (Husson *et al.*, 2018 ; Iossifov *et al.*, 2014 ; Kebir *et al.*, 2014 ; Munnich *et al.*, 2019). L'exemple des délétions 22q11, la plus fréquente des variations du nombre de copies retrouvées dans la schizophrénie ne représente néanmoins que 4% des patients (Bergen *et al.*, 2019).

L'ensemble de ces données laissent bien penser que nous sommes en présence non pas d'un trouble mais de plusieurs troubles et que les classifications telles que nous les connaissons vont être repensées. Dans ce contexte, il semble logique que ni les définitions de la pharmacorésistance ni la réponse aux traitements ne soient univoques.

Ainsi, il semblerait plus juste d'utiliser des termes comme « résistant aux antipsychotiques de 1ère génération » ou « résistant à la clozapine » ou encore « résistant aux ISRS ou aux IRSNa (Kane *et al.*, 2019).

Il semble enfin essentiel d'identifier précocement les répondeurs des non-répondeurs pour ne pas retarder la mise en place de la clozapine dans la TRS ou les ECT dans la TRD, la multiplication des traitements et les polychimiothérapies étant associées à un mauvais pronostic dans la TRS mais aussi la TRD (Bennabi *et al.*, 2015, Holtzmann *et al.*, 2016 ; Kane *et al.*, 2019).

Ce changement de paradigme est également illustré par la nouvelle classification des psychotropes qui les répertorie selon leurs mécanismes d'action et non plus selon ce qu'ils sont sensés traiter. De plus, la meilleure compréhension des mécanismes d'action permet une utilisation translationnelle de certains traitements comme la clozapine, le riluzole, les anti-inflammatoires ou encore la tDCS.

A noter enfin que la non-réponse au traitement est un phénomène connu en médecine comme en cancérologie (Lum *et al.*, 1993) et qu'à partir de cette problématique se sont développés des algorithmes de traitement en fonction du niveau de résistance. C'est ce qui fait actuellement défaut en psychiatrie où il n'existe pas d'algorithme de soins précis et consensuel.

2. Comment optimiser les traitements ?

S'il est évident que les nouvelles voies thérapeutiques sont nécessaires, notre travail avait pour objectif de tenter de démontrer que nous pouvons améliorer la prise en charge des patients par l'optimisation des stratégies (combinaison de la clozapine par les ECT ou des ECT par la rTMS), tout comme l'utilisation de thérapeutiques connues sur des cibles cliniques nouvelles (la clozapine sur l'agressivité dans l'autisme) ou encore l'expérimentation de techniques innovantes sur des dimensions cliniques (l'utilisation de la tDCS dans les trouble cognitifs dans l'autisme).

Une meilleure compréhension des thérapeutiques disponibles pourrait aussi permettre leur optimisation. L'exemple le plus flagrant est peut-être l'ECT chez qui, plus de 80 ans après sa création, il n'existe toujours aucun consensus quant à son mode d'action. Certaines hypothèses ont cependant été avancées :

- 1) Les ECT activeraient initialement l'axe HHP avec une augmentation significative du taux d'adrénocorticotrophine (ACTH), du cortisol et de l'arginine vasopressine retrouvée dans le sang et la salive (Bernardo *et al.*, 1993 ; Florkowski *et al.*, 1996 ; Yroni *et al.* ; 2018), ainsi que les marqueurs de l'inflammation comme l'IL-1 et l'IL-6. A la fin de la cure, à long terme, on assisterait plutôt à une chute du taux de cortisol, du TNF α et de l'IL-6 (Yroni *et al.*, 2018).
- 2) Le système dopaminergique mésocorticolimbique serait également activé plusieurs jours après le début des ECT (Rudorfer *et al.*, 1991).
- 3) Différentes études retrouvent un impact de l'ECT sur le ratio glutamate-GABA dans les régions fronto-temporales, avec une augmentation aiguë du taux de glutamate suivie d'une diminution du rapport glutamate / GABA, entraînant une augmentation du tonus inhibiteur, un allongement de la période de silence corticale et une réduction de l'excitabilité corticale (Biedermann *et al.*, 2012 ; Prikryl *et al.*, 2011).
- 4) Les ECT réduiraient l'activité du cortex frontal et des lobes temporaux pendant des semaines ou des mois après leur utilisation, comme semblent indiquer les études d'EEG (ralentissement du rythme EEG avec à une prédominance d'ondes thêta et delta) (Sackeim *et al.*, 1996) et les études d'imagerie cérébrale (Nobler *et al.*, 2001). Ce défaut de connectivité fronto-temporale serait responsable des effets indésirables cognitifs observés au décours des ECT (Perrin *et al.*, 2012).
- 5) Les ECT ont aussi pu être associées à une augmentation de la croissance vasculaire, de la neurogenèse et de la prolifération cellulaire notamment dans l'hippocampe, avec des augmentations du volume de la substance grise de cette région cérébrale (Van Den Bossche *et al.*, 2019).

Pour résumer, l'ECT semble présenter plusieurs caractéristiques communes avec un modèle de stress aigu ou trauma, à savoir l'activation aiguë de l'axe HHP et du système dopaminergique et des effets à plus long terme, comme la réduction de l'activité fronto-temporale, l'altération des processus mnésiques, l'extinction du système HHP et l'activation de la neurogenèse (Fosse *et al.*, 2013). Ces hypothèses replacent complètement les ECT dans la lignée des « thérapies de choc » et pourraient expliquer certains des résultats observés dans STIMAGNECT. Ainsi, la rTMS augmenterait l'efficacité des ECT sur la dépression en augmentant initialement l'excitabilité corticale, entraînant une augmentation de l'activité glutamatergique et la production de BDNF. De façon adaptative, on assisterait ensuite à une diminution du ratio glutamate/GABA et à une perte de la connectivité fronto-temporale entraînant les déficits

cognitifs et notamment d'encodage et de mémoire à long terme. Cette hypothèse pourrait aussi expliquer pourquoi le SABC n'apparaît pas comme un marqueur d'efficacité EEG à 5 ECT.

3. Projets pour l'avenir/perspectives

Les différentes études présentées dans ce travail semblent encourageantes même si les résultats demandent à être confirmés :

- Chez les patients TSA montrant des comportements agressifs : il s'avèrerait nécessaire de mener une étude prospective, randomisée, contrôlée contre rispéridone sur un large échantillon de patients.
- Chez les patients TSA sans déficience intellectuelle : nous sommes en attente de financement pour débiter l'étude TRANSFEX 2 qui permettrait de confirmer les résultats de la tDCS sur les fonctions exécutives, en contrôlant l'effet contre placebo, la localisation de la tDCS, les effets sur les autres fonctions cognitives ainsi que sur l'anxiété et la dépression. De plus, les effets à moyen terme seraient étudiés.
- Pour STIMAGNECT, nous pourrions élaborer une étude à plus long terme, comparant deux schémas de potentialisation des ECT par de la rTMS, contre placebo. Cette étude pourrait à la fois prendre en compte les facteurs cliniques et EEG mais aussi les facteurs anatomo-fonctionnels, les mesures de l'axe HHP, les marqueurs de l'inflammation et la mesure des transcrits du BDNF, en apportant une vision dynamique de la « cure ECT ».

CONCLUSION

Face au problème de la pharmacorésistance, les changements itératifs de molécules apportent souvent peu de résultats. Les techniques d'optimisation des traitements psychotropes se sont donc développées et parmi elles, la neurostimulation occupe désormais une place de choix. Les indications se multiplient, souvent dans des domaines où il n'existe pas de traitement médicamenteux de référence. On pense notamment à la rTMS dans les symptômes négatifs de la schizophrénie ou à la tDCS pour les troubles cognitifs liés à la dépression ou à l'autisme. Se pose également la question de la sous-utilisation de certaines molécules comme les IMAO non sélectifs ou encore du pramipexole dans la dépression du trouble bipolaire. Par ailleurs, la commercialisation de molécules ciblant de nouvelles voies métaboliques comme l'eskétamine invite à penser que l'avenir de la thérapeutique dans les troubles mentaux sera plus en lien avec la physiopathologie des troubles et non pas probabiliste.

Ainsi, il sera sans doute bientôt possible pour toutes les maladies psychiatriques de mettre en lien le traitement de l'information évalué par des tâches neuropsychologiques avec l'imagerie fonctionnelle et le comportement et d'agir sur des voies cérébrales. C'est ce qu'a permis la stimulation cérébrale profonde dans les troubles obsessionnels compulsifs avec de vraies avancées pour les patients. Une autre avancée en pratique clinique courante pourrait être l'utilisation de la TEP à la [18F]-DOPA dans la schizophrénie qui nous permettrait, à priori, de distinguer les patients avec ou sans hyperdopaminergie et d'introduire au plus tôt la clozapine et les modulateurs de la voie du glutamate/GABA aux patients ne montrant pas d'hyperactivité dopaminergique. Et toujours dans la schizophrénie, l'utilisation de nouvelles molécules comme les antagonistes purs des récepteurs D3 reste une piste originale à explorer. Les données de la génétique, notamment dans le trouble bipolaire, nous conforte dans cette idée qu'il existe différentes voies de signalisation à l'origine des troubles (anomalies de la myélinisation, de la neurotransmission, dysfonction de l'axe corticotrope et de la réponse au stress ou encore des particularités de la réponse immunitaire...) et donc des cibles thérapeutiques différentes (Husson *et al.*, 2019).

BIBLIOGRAPHIE

- Aan het Rot, M., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 180(3), 305-313. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Touloupoulou, T., Reichenberg, A., Di Forti, M., ... Pariante, C. M. (2011). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 41(3), 463-476. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001170>
- Albrecht, J., Buday, J., Mareš, T., Kališová, L., Raboch, J., & Anders, M. (2019). Lowering the seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation : A case report. *Brain Stimulation*, 12(3), 781-784. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.012>
- Alexopoulos, G. S., & Morimoto, S. S. (2011). The inflammation hypothesis in geriatric depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(11), 1109-1118. <https://doi.org/10.1002/gps.2672>
- Allen, A. P., Naughton, M., Dowling, J., Walsh, A., Ismail, F., Shorten, G., ... Clarke, G. (2015). Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response : A comparison of ketamine and ECT. *Journal of Affective Disorders*, 186, 306-311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.033>
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe : Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Altar, C. A., Carhart, J., Allen, J. D., Hall-Flavin, D., Winner, J., & Dechairo, B. (2015). Clinical Utility of Combinatorial Pharmacogenomics-Guided Antidepressant Therapy : Evidence from Three Clinical Studies. *Molecular Neuropsychiatry*, 1(3), 145-155. <https://doi.org/10.1159/000430915>
- Ameis, S. H., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Desarkar, P., Drmic, I., Mabbott, D. J., ... Szatmari, P. (2017). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder : Clinical Trial Approach. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 27(5), 413-421. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0146>
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Laurent, C., Bodeau, N., Génin, B., Leguern, E., ... Cohen, D. (2013). Does epilepsy in multiplex autism pedigrees define a different subgroup in terms of clinical characteristics and genetic risk? *Molecular Autism*, 4(1), 47. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-47>
- Anderson, V. M., Goldstein, M. E., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2015). Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(7), pyv016. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv016>
- Antoniadou, I., Kouskou, M., Arsiwala, T., Singh, N., Vasudevan, S. R., Fowler, T., ... Sharp, T. (2018). Ebselelen has lithium-like effects on central 5-HT_{2A} receptor function. *British Journal of Pharmacology*, 175(13), 2599-2610. <https://doi.org/10.1111/bph.14179>
- Armeanu, R., Morkkonen, M., & Crespi, B. (2017). Meta-Analysis of BDNF Levels in Autism. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(5), 949-954. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0415-7>

- Arranz, M. J., Rivera, M., & Munro, J. C. (2011). Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(11), 933-969. <https://doi.org/10.2165/11595380-000000000-00000>
- Ates-Alagoz, Z., & Adejare, A. (2013). NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Depression. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 6(4), 480-499. <https://doi.org/10.3390/ph6040480>
- Baddeley AD, Wilson BA, and Kopelman MD. (s. d.). *Handbook of Memory Disorders.1995, London : John Wiley and Sons Ltd.*
- Bajbouj, M., Brakemeier, E.-L., Schubert, F., Lang, U. E., Neu, P., Schindowski, C., & Danker-Hopfe, H. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Experimental Neurology*, 196(2), 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.08.008>
- Bajbouj, M., Lang, U. E., Niehaus, L., Hellen, F. E., Heuser, I., & Neu, P. (2006). Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *Journal of Psychiatric Research*, 40(4), 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.002>
- Barahona-Corrêa, J. B., Velosa, A., Chainho, A., Lopes, R., & Oliveira-Maia, A. J. (2018). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Autism Spectrum Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12, 27. <https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00027>
- Barber, S., Olotu, U., Corsi, M., & Cipriani, A. (2017). Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD006324. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub3>
- Barbui, C., Signoretti, A., Mulè, S., Boso, M., & Cipriani, A. (2009). Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 458-468. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn030>
- Baruth, J. M., Casanova, M. F., El-Baz, A., Horrell, T., Mathai, G., Sears, L., & Sokhadze, E. (2010). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 179-194. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.501500>
- Bauer, M., Bschor, T., Kunz, D., Berghöfer, A., Ströhle, A., & Müller-Oerlinghausen, B. (2000). Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *The American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1429-1435. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1429>
- Bauer, M. E., Papadopoulos, A., Poon, L., Perks, P., Lightman, S. L., Checkley, S., & Shanks, N. (2003). Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*, 28(1), 49-65. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00009-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00009-4)
- Bay-Richter, C., Linderholm, K. R., Lim, C. K., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G. J., ... Brundin, L. (2015). A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain, Behavior, and Immunity*, 43, 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>
- Bech, P. (1989). Methods of evaluation of psychoactive drugs. *Recenti Progressi in Medicina*, 80(12), 706-711.
- Beherec, L., Lambrey, S., Quilici, G., Rosier, A., Falissard, B., & Guillin, O. (2011). Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(3), 341-344. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218f4a1>
- Bejjani, A., O'Neill, J., Kim, J. A., Frew, A. J., Yee, V. W., Ly, R., ... Levitt, J. G. (2012). Elevated glutamatergic compounds in pregenual anterior cingulate in pediatric autism spectrum disorder demonstrated by 1H MRS and 1H MRSI. *PloS One*, 7(7), e38786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038786>

- Belanoff, J. K., Rothschild, A. J., Cassidy, F., DeBattista, C., Baulieu, E.-E., Schold, C., & Schatzberg, A. F. (2002). An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biological Psychiatry*, 52(5), 386-392. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01432-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01432-4)
- Bennabi, D., Aouizerate, B., El-Hage, W., Doumy, O., Moliere, F., Courtet, P., ... Haffen, E. (2015). Risk factors for treatment resistance in unipolar depression : A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 171, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.020>
- Bennabi, D., Charpeaud, T., Yroni, A., Genty, J.-B., Destouches, S., Lancrenon, S., ... Haffen, E. (2019). Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression : French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*, 19(1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2237-x>
- Bennabi, D., Nicolier, M., Monnin, J., Tio, G., Pazart, L., Vandiel, P., & Haffen, E. (2015). Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1185-1189. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.026>
- Bent, S., & Hendren, R. L. (2010). Improving the prediction of response to therapy in autism. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 7(3), 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.011>
- Bergen, S. E., Ploner, A., Howrigan, D., CNV Analysis Group and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, O'Donovan, M. C., Smoller, J. W., ... Kendler, K. S. (2019). Joint Contributions of Rare Copy Number Variants and Common SNPs to Risk for Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 176(1), 29-35. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040467>
- Bernal, M., Haro, J. M., Bernert, S., Brugha, T., de Graaf, R., Bruffaerts, R., ... ESEMED/MHEDEA Investigators. (2007). Risk factors for suicidality in Europe : Results from the ESEMED study. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.09.018>
- Bernardo, M., Gaya, J., Escobar, R., Parellada, E., & Gonzalez Monclús, E. (1993). Hypophyseal response to ECT : A higher and faster vasopressin peak. *Biological Psychiatry*, 33(8-9), 670-672. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90111-p](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90111-p)
- Biedermann, S. V., Bumb, J. M., Demirakca, T., Ende, G., & Sartorius, A. (2016). Improvement in verbal memory performance in depressed in-patients after treatment with electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(6), 461-468. <https://doi.org/10.1111/acps.12652>
- Biedermann, S., Weber-Fahr, W., Zheng, L., Hoyer, C., Vollmayr, B., Gass, P., ... Sartorius, A. (2012). Increase of hippocampal glutamate after electroconvulsive treatment : A quantitative proton MR spectroscopy study at 9.4 T in an animal model of depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(6), 447-457. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.580778>
- Bishop, J. R., Miller, D. D., Ellingrod, V. L., & Holman, T. (2011). Association between type-three metabotropic glutamate receptor gene (GRM3) variants and symptom presentation in treatment refractory schizophrenia. *Human Psychopharmacology*, 26(1), 28-34. <https://doi.org/10.1002/hup.1163>
- Bishop, J. R., Najjar, F., Rubin, L. H., Guter, S. J., Owley, T., Mosconi, M. W., ... Cook, E. H. (2015). Escitalopram pharmacogenetics: CYP2C19 relationships with dosing and clinical outcomes in autism spectrum disorder. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(11), 548-554. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000173>
- Blasey, C. M., Block, T. S., Belanoff, J. K., & Roe, R. L. (2011). Efficacy and safety of mifepristone for the treatment of psychotic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 436-440. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182239191>

- Blasi, G., De Virgilio, C., Papazacharias, A., Taurisano, P., Gelao, B., Fazio, L., ... Bertolino, A. (2013). Converging evidence for the association of functional genetic variation in the serotonin receptor 2a gene with prefrontal function and olanzapine treatment. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 921-930. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1378>
- Blier, P., & Blondeau, C. (2011). Neurobiological bases and clinical aspects of the use of aripiprazole in treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 128 Suppl 1, S3-10. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(11\)70003-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(11)70003-9)
- Blier, P., Ward, H. E., Tremblay, P., Laberge, L., Hébert, C., & Bergeron, R. (2010). Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *The American Journal of Psychiatry*, 167(3), 281-288. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09020186>
- Blumberger, D. M., Tran, L. C., Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., & Daskalakis, Z. J. (2012). A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 74. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00074>
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., Feffer, K., Noda, Y., Giacobbe, P., ... Downar, J. (2018). Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 391(10131), 1683-1692. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2)
- Bocchio-Chiavetto, L., Bagnardi, V., Zanardini, R., Molteni, R., Nielsen, M. G., Placentino, A., ... Gennarelli, M. (2010). Serum and plasma BDNF levels in major depression: A replication study and meta-analyses. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(6), 763-773. <https://doi.org/10.3109/15622971003611319>
- Bortolomasi M1, Minelli A, Fuggetta G, Perini M, Comencini S, Fiaschi A, Manganotti P. (s. d.). *Psychiatry Res.* 2007 Mar 30;150(2):181-6. Epub 2007 Feb 14. Long-lasting effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in major depressed patients.
- Bose, S. K., Mehta, M. A., Selvaraj, S., Howes, O. D., Hinz, R., Rabiner, E. A., ... Murthy, V. (2011). Presynaptic 5-HT1A is related to 5-HTT receptor density in the human brain. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(11), 2258-2265. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.113>
- Bose-Brill, S., Xing, J., Barnette, D. J., & Hanks, C. (2017). Pharmacogenomic testing: Aiding in the management of psychotropic therapy for adolescents with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10, 247-252. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S130247>
- Brakemeier, E.-L., Berman, R., Prudic, J., Zwillenberg, K., & Sackeim, H. A. (2011). Self-evaluation of the cognitive effects of electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT*, 27(1), 59-66. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181d77656>
- Brandl, E. J., Kennedy, J. L., & Müller, D. J. (2014). Pharmacogenetics of antipsychotics. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 59(2), 76-88. <https://doi.org/10.1177/070674371405900203>
- Breier, A., Wolkowitz, O. M., Doran, A. R., Bellar, S., & Pickar, D. (1988). Neurobiological effects of lumbar puncture stress in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 25(2), 187-194. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90050-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90050-9)
- Brickenkamp R. *Test d2. Test d'attention concentrée.* 1966. Bruxelles : Editest.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *The British Journal of Clinical Psychology*, 21 (Pt 1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x>

- Brown, M. S., Singel, D., Hepburn, S., & Rojas, D. C. (2013). Increased glutamate concentration in the auditory cortex of persons with autism and first-degree relatives : A (1)H-MRS study. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 6(1), 1-10. <https://doi.org/10.1002/aur.1260>
- Brown, R. E., Sergeeva, O. A., Eriksson, K. S., & Haas, H. L. (2002). Convergent excitation of dorsal raphe serotonin neurons by multiple arousal systems (orexin/hypocretin, histamine and noradrenaline). *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(20), 8850-8859.
- Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., ... Poulet, E. (2014). The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression : The results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimulation*, 7(6), 855-863. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.07.040>
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F., Gaha, L., Suaud-Chagny, M.-F., ... Poulet, E. (2012). Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(7), 719-724. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071091>
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., ... Fregni, F. (2013). The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study : Results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 70(4), 383-391. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32>
- Bulteau, S., Guirette, C., Brunelin, J., Poulet, E., Trojak, B., Richieri, R., ... Sauvaget, A. (2019). [Mood disorders : When should we use repetitive transcranial magnetic stimulation?]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 48(6), 625-646. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.01.012>
- Calabrese, F., Riva, M. A., & Molteni, R. (2016). Synaptic alterations associated with depression and schizophrenia : Potential as a therapeutic target. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 20(10), 1195-1207. <https://doi.org/10.1080/14728222.2016.1188080>
- Campbell, B. M., Charych, E., Lee, A. W., & Möller, T. (2014). Kynurenines in CNS disease : Regulation by inflammatory cytokines. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00012>
- Caraci, F., Calabrese, F., Molteni, R., Bartova, L., Dold, M., Leggio, G. M., ... Drago, F. (2018). International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV : The Neurobiology of Treatment-resistant Depression: From Antidepressant Classifications to Novel Pharmacological Targets. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 475-504. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014977>
- Caraci, Filippo, Bosco, P., Signorelli, M., Spada, R. S., Cosentino, F. I., Toscano, G., ... Ferri, R. (2012). The CC genotype of transforming growth factor- β 1 increases the risk of late-onset Alzheimer's disease and is associated with AD-related depression. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.006>
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., & Brown, C. (2002). Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *Journal of Child Neurology*, 17(9), 692-695. <https://doi.org/10.1177/088307380201700908>
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, 58(3), 428-432. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.428>
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A. J., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W. M., ... Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathologica*, 112(3), 287-303. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0085-5>
- Cassano, P., Lattanzi, L., Soldani, F., Navari, S., Battistini, G., Gemignani, A., & Cassano, G. B. (2004). Pramipexole in treatment-resistant depression : An extended follow-up. *Depression and Anxiety*, 20(3), 131-138. <https://doi.org/10.1002/da.20038>

- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K. J., ... Pariante, C. M. (2013). Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study : Differentiating between baseline « predictors » and longitudinal « targets ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(3), 377-385. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>
- Celada, P., Bortolozzi, A., & Artigas, F. (2013). Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: Rationale and current status of research. *CNS Drugs*, 27(9), 703-716. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0071-0>
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Alvir, J., Bilder, R., & Ashtari, M. (1995). Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet (London, England)*, 345(8947), 456-457. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90441-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90441-7)
- Chanpattana, W. (2007). A questionnaire survey of ECT practice in Australia. *The Journal of ECT*, 23(2), 89-92. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e318031bc50>
- Chen, N. C., Bedair, H. S., McKay, B., Bowers, M. B., & Mazure, C. (2001). Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(6), 479-480. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0612h>
- Chen, Y. W., & Dilsaver, S. C. (1996). Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biological Psychiatry*, 39(10), 896-899. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00295-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00295-2)
- Chomiak, T., Turner, N., & Hu, B. (2013). What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. *Pathology Research International*, 2013, 712758. <https://doi.org/10.1155/2013/712758>
- Christensen, M. C., Loft, H., & McIntyre, R. S. (2018). Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder : A novel dual outcome measure in depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 227, 787-794. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.081>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders : Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Citrome, L. (2010). Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder : An analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgraduate Medicine*, 122(4), 39-48. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.07.2174>
- Ciufolini, S., Dazzan, P., Kempton, M. J., Pariante, C., & Mondelli, V. (2014). HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression : Evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47, 359-368. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.004>
- Coplan, J. D., Gopinath, S., Abdallah, C. G., & Berry, B. R. (2014). A neurobiological hypothesis of treatment-resistant depression—Mechanisms for selective serotonin reuptake inhibitor non-efficacy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 189. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00189>
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., & Malaspina, D. (2003). The stress cascade and schizophrenia : Etiology and onset. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 671-692. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007038>
- Cote, T. E., & Yasumura, S. (1975). Effect of ACTH and histamine stress on serum corticosterone and adrenal cyclic AMP levels in immature rats. *Endocrinology*, 96(4), 1044-1047. <https://doi.org/10.1210/endo-96-4-1044>
- Couchman, L., Morgan, P. E., Spencer, E. P., & Flanagan, R. J. (2010). Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other

- factors : Data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Therapeutic Drug Monitoring*, 32(4), 438-447. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181dad1fb>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., ... Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder : An MRI study. *Neurology*, 57(2), 245-254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1319-1324. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610362104>
- Daskalakis, Z. J., Möller, B., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C., & Chen, R. (2006). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Experimental Brain Research*, 174(3), 403-412. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0472-0>
- Davis, N. J., & van Koningsbruggen, M. G. (2013). « Non-invasive » brain stimulation is not non-invasive. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7, 76. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00076>
- de Bartolomeis, A., Ballesta, R., Giordano, S., Buonaguro, E. F., Latte, G., & Iasevoli, F. (2013). Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics : Correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Research*, 210(2), 387-395. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.042>
- de Boer, J. N., Vingerhoets, C., Hirdes, M., McAlonan, G. M., Amelvoort, T. V., & Zinkstok, J. R. (2019). Efficacy and tolerability of riluzole in psychiatric disorders : A systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Research*, 278, 294-302. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.020>
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain : From adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- de Montigny, C., Cournoyer, G., Morissette, R., Langlois, R., & Caillé, G. (1983). Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. *Archives of General Psychiatry*, 40(12), 1327-1334. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790110069012>
- de Nayer, A., Masson, A., Delatte, B., Dubois, V., Mallet, L., Floris, M., Gillain, B., Pirson, O., & Detraux, J. (2013). Principes de traitement d'une prescription raisonnée d'antipsychotiques en schizophrénie : Un nouveau paradigme ? *Supplément à Neurone*, 18 (10).
- de Nayer, A., Masson, A., Domken, M.A., Floris, M., Mallet, L., Pirson, O., Stillemans, E., Delatte, B., Gillain, B., Detraux, J., & Belgian Discussion Board on Antipsychotic Treatment (BDBAPT). (2014). La résistance au traitement dans la schizophrénie. *Supplément à Neurone*, 19 (4).
- de Theije, C. G. M., Koelink, P. J., Korte-Bouws, G. A. H., Lopes da Silva, S., Korte, S. M., Olivier, B., ... Kraneveld, A. D. (2014). Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 37, 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.004>
- Delamarre, L., Galvao, F., Gohier, B., Poulet, E., & Brunelin, J. (2019). How Much Do Benzodiazepines Matter for Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depression? *The Journal of ECT*, 35(3), 184-188. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000574>
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952). [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Annales Medico-Psychologiques*, 110(2 1), 112-117.
- Deltheil, T., Guiard, B. P., Guilloux, J.-P., Nicolas, L., Deloménie, C., Repérant, C., ... Gardier, A. M. (2008). Consequences of changes in BDNF levels on serotonin neurotransmission, 5-HT

- transporter expression and function: Studies in adult mice hippocampus. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 90(2), 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.09.018>
- Demirtas-Tatlidede, A., Vahabzadeh-Hagh, A. M., & Pascual-Leone, A. (2013). Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*, 64, 566-578. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.020>
- Demjaha, A., Egerton, A., Murray, R. M., Kapur, S., Howes, O. D., Stone, J. M., & McGuire, P. K. (2014). Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*, 75(5), e11-13. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.011>
- Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., Kapur, S., & Howes, O. D. (2012). Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(11), 1203-1210. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
- Deniker, P., Gineestet, D. (1973). Les effets psychiques des neuroleptiques. In *Confrontations psychiatriques*, 13, 135-53.
- Di Carlo, P., Punzi, G., & Ursini, G. (2019). Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 29(5), 200-210. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000237>
- Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(22), 7271-7277. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0065-09.2009>
- Dodsworth, T., Kim, D. D., Procyshyn, R. M., Ross, C. J., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2018). A systematic review of the effects of CYP2D6 phenotypes on risperidone treatment in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 12, 37. <https://doi.org/10.1186/s13034-018-0243-2>
- Dold, M., & Kasper, S. (2017). Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 21(1), 13-23. <https://doi.org/10.1080/13651501.2016.1248852>
- Dold, M., & Leucht, S. (2014). Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: A clinical perspective. *Evidence-Based Mental Health*, 17(2), 33-37. <https://doi.org/10.1136/eb-2014-101813>
- Dollfus S, Guillin O, Berjamin CBendib B, Rothärmel M. (2019.). Les schizophrénies. Dopamine et schizophrénies. *Editions Lavoisier, Paris*, 276-81.
- Dollfus, S., Jaafari, N., Guillin, O., Trojak, B., Plaze, M., Saba, G., ... Etard, O. (2018). High-Frequency Neuronavigated rTMS in Auditory Verbal Hallucinations: A Pilot Double-Blind Controlled Study in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 505-514. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx127>
- Donaldson, P. H., Kirkovski, M., Rinehart, N. J., & Enticott, P. G. (2018). Autism-relevant traits interact with temporoparietal junction stimulation effects on social cognition: A high-definition transcranial direct current stimulation and electroencephalography study. *The European Journal of Neuroscience*, 47(6), 669-681. <https://doi.org/10.1111/ejn.13675>
- Donovan, A. P. A., & Basson, M. A. (2017). The neuroanatomy of autism—A developmental perspective. *Journal of Anatomy*, 230(1), 4-15. <https://doi.org/10.1111/joa.12542>
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.043>
- Doude van Troostwijk, L. J. A. E., Koopmans, R. P., Vermeulen, H. D. B., & Guchelaar, H.-J. (2003). CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 20(4-5), 451-457.

- Douglas, K. M., & Porter, R. J. (2012). The effect of childhood trauma on pharmacological treatment response in depressed inpatients. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 1058-1061. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.015>
- Drysdale, A. T., Grosenick, L., Downar, J., Dunlop, K., Mansouri, F., Meng, Y., ... Liston, C. (2017). Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nature Medicine*, 23(1), 28-38. <https://doi.org/10.1038/nm.4246>
- Duman, C. H., & Duman, R. S. (2015). Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience Letters*, 601, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.022>
- Duman, R. S. (2013). Neurobiological advances identify novel antidepressant targets. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(3), 207-209. <https://doi.org/10.1002/wps.20058>
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic dysfunction in depression: Potential therapeutic targets. *Science (New York, N.Y.)*, 338(6103), 68-72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
- Dunlop, B. W., Rajendra, J. K., Craighead, W. E., Kelley, M. E., McGrath, C. L., Choi, K. S., ... Mayberg, H. S. (2017). Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 174(6), 533-545. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050518>
- Egerton, A., Bhachu, A., Merritt, K., McQueen, G., Szulc, A., & McGuire, P. (2017). Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal 1H-MRS Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 66. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00066>
- Egerton, A., Chaddock, C. A., Winton-Brown, T. T., Bloomfield, M. A. P., Bhattacharyya, S., Allen, P., ... Howes, O. D. (2013). Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. *Biological Psychiatry*, 74(2), 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.017>
- Eisenberger, N. I., Berkman, E. T., Inagaki, T. K., Rameson, L. T., Mashal, N. M., & Irwin, M. R. (2010). Inflammation-induced anhedonia: Endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biological Psychiatry*, 68(8), 748-754. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.010>
- Ellingrod, V. L., Perry, P. J., Lund, B. C., Bever-Stille, K., Fleming, F., Holman, T. L., & Miller, D. (2002). 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(6), 622-624. <https://doi.org/10.1097/00004714-200212000-00014>
- Ellison, J. C., & Dufresne, R. L. (2015). A review of the clinical utility of serum clozapine and norclozapine levels. *Mental Health Clinician*, 5(2), 68-73. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.03.068>
- Emsley, R., Rabinowitz, J., & Medori, R. (2006). Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 163(4), 743-745. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.743>
- Enticott, P. G., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Bradshaw, J. L., & Fitzgerald, P. B. (2010). A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(8), e179-183. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03665.x>
- Fang, W.-Q., Chen, W.-W., Jiang, L., Liu, K., Yung, W.-H., Fu, A. K. Y., & Ip, N. Y. (2014). Overproduction of upper-layer neurons in the neocortex leads to autism-like features in mice. *Cell Reports*, 9(5), 1635-1643. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.11.003>

- Farmer, C., Thurm, A., & Grant, P. (2013). Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: Current status of the research. *Drugs*, 73(4), 303-314. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0021-7>
- Fatemi, S. H. (2008). The hyperglutamatergic hypothesis of autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(3), 911, author reply 912-913. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.11.004>
- Fava, M., & Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *The Psychiatric Clinics of North America*, 19(2), 179-200.
- Fava, Maurizio. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649-659.
- Fava, Maurizio, & Rush, A. J. (2006). Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: A literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75(3), 139-153. <https://doi.org/10.1159/000091771>
- Fekadu, A., Donocik, J. G., & Cleare, A. J. (2018). Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*, 18(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1679-x>
- Fekadu, A., Wooderson, S. C., Markopoulou, K., & Cleare, A. J. (2009). The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: Prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(7), 952-957. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04728>
- Fijal, B. A., Kinon, B. J., Kapur, S., Stauffer, V. L., Conley, R. R., Jamal, H. H., ... Houston, J. P. (2009). Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal*, 9(5), 311-318. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.24>
- Fleeman, N., Dundar, Y., Dickson, R., Jorgensen, A., Pushpakom, S., McLeod, C., ... Walley, T. (2011). Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: Systematic review and meta-analyses. *The Pharmacogenomics Journal*, 11(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.73>
- Fleeman, N., McLeod, C., Bagust, A., Beale, S., Boland, A., Dundar, Y., ... Dickson, R. (2010). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 14(3), 1-157, iii. <https://doi.org/10.3310/hta14030>
- Florkowski, C. M., Crozier, I. G., Nightingale, S., Evans, M. J., Ellis, M. J., Joyce, P., & Donald, R. A. (1996a). Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clinical Endocrinology*, 44(2), 163-168. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.642464.x>
- Florkowski, C. M., Crozier, I. G., Nightingale, S., Evans, M. J., Ellis, M. J., Joyce, P., & Donald, R. A. (1996b). Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clinical Endocrinology*, 44(2), 163-168. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.642464.x>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fond, G., Godin, O., Boyer, L., Berna, F., Andrianarisoa, M., Coulon, N., ... FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2018). Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0908-0>

- Fond, Guillaume, d'Albis, M.-A., Jamain, S., Tamouza, R., Arango, C., Fleischhacker, W. W., ... Leboyer, M. (2015). The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 559-573. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv002>
- Fosse, R., & Read, J. (2013). Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 94. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00094>
- Friedman, L., Lys, C., & Schulz, S. C. (1992). The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: A review. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 17(2), 42-54.
- Fu, C. H. Y., Steiner, H., & Costafreda, S. G. (2013). Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiology of Disease*, 52, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.05.008>
- Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D. J., Port, R. G., Blaskey, L., Levy, S. E., & Roberts, T. P. L. (2014). GABA estimation in the brains of children on the autism spectrum: Measurement precision and regional cortical variation. *NeuroImage*, 86, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.068>
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Gedge, L., Beaudoin, A., Lazowski, L., du Toit, R., Jokic, R., & Milev, R. (2012). Effects of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00012>
- Gibbons, A. S., Brooks, L., Scarr, E., & Dean, B. (2012). AMPA receptor expression is increased post-mortem samples of the anterior cingulate from subjects with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1232-1237. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.001>
- Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A., & MacCabe, J. H. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry*, 17(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>
- Gobbi, G., & Pulvirenti, L. (2001). Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 26(4), 340-341.
- Gogolla, N., Leblanc, J. J., Quast, K. B., Südhof, T. C., Fagiolini, M., & Hensch, T. K. (2009). Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1(2), 172-181. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9023-x>
- Greenberg P., Corey-Lisle P.K. et al. (s. d.). *Economic implications of treatment-resistant depression among employees. Pharmacoeconomics*, 2004; 22 : 363-73.
- Gressier, F., Bouaziz, E., Verstuyft, C., Hardy, P., Becquemont, L., & Corruble, E. (2009). 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women. *Psychiatric Genetics*, 19(4), 195-200. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32832cef0d>
- Griebling, J., Minshew, N. J., Bodner, K., Libove, R., Bansal, R., Konasale, P., ... Hardan, A. (2010). Dorsolateral prefrontal cortex magnetic resonance imaging measurements and cognitive performance in autism. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 856-863. <https://doi.org/10.1177/0883073809351313>
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-903. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.900>

- Grote, N. K., & Frank, E. (2003). Difficult-to-treat depression: The role of contexts and comorbidities. *Biological Psychiatry*, 53(8), 660-670. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00006-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00006-4)
- Gryglewski, G., Baldinger-Melich, P., Seiger, R., Godbersen, G. M., Michenthaler, P., Klöbl, M., ... Lanzenberger, R. (2019). Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: Longitudinal analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 214(3), 159-167. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.224>
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *International Review of Neurobiology*, 78, 1-39. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78001-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78001-1)
- Guilmatre, A., Dubourg, C., Mosca, A.-L., Legallic, S., Goldenberg, A., Drouin-Garraud, V., ... Champion, D. (2009). Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 947-956. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.80>
- Gunes, H., Tanidir, C., & Erdogan, A. (2015). Effective Use of Aripiprazole Augmentation in a Clozapine-Treated Adolescent with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(9), 727-728. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0101>
- Guy W. (s. d.). *Clinical Global Impression*. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976*.
- Haddjeri, N., Szabo, S. T., de Montigny, C., & Blier, P. (2000). Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT(1A) receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 346-356. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00138-4](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00138-4)
- Haile, C. N., Murrugh, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Foulkes, A., ... Mathew, S. J. (2014). Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(2), 331-336. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001119>
- Hamilton, M. (1980). Rating depressive patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 41(12 Pt 2), 21-24.
- Hantouche, E., Angst, J., & Azorin, J.-M. (2010). Explained factors of suicide attempts in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), 305-308. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.032>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., ... World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318-378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Hasler, G., van der Veen, J. W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., & Drevets, W. C. (2007). Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 193-200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>
- Haute Autorité de Santé. (2011). Autisme. Consulté 4 novembre 2019, à l'adresse Haute Autorité de Santé website: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2829216/fr/autisme-travaux-de-la-has.
- Haute Autorité de Santé. (2017). *Guide Affection de Longue Durée_Schizophrénies*. Saint -Denis La Plaine : HAS.
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., King, M. B., & Osborn, D. P. J. (2017). Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *The British*

- Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 211(3), 175-181.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.202606>
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Styner, M., Chappell, C., Smith, R. G., ... Piven, J. (2011). Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 467-476.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.39>
- Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., ... Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism : Birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, 62(12), 1366-1376.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.12.1366>
- Heijnen, W. T., Birkenhäger, T. K., Wierdsma, A. I., & van den Broek, W. W. (2010a). Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy : A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 616-619.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ee0f5f>
- Heijnen, W. T., Birkenhäger, T. K., Wierdsma, A. I., & van den Broek, W. W. (2010b). Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy : A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 616-619.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181ee0f5f>
- Henri, L. O. O., Edouard, Z., & française, C. de psychiatrie et de neurologie de langue. (1977). *Limites d'efficacité des chimiothérapies psychotropes*. Paris: Masson.
- Henter, I. D., de Sousa, R. T., Gold, P. W., Brunoni, A. R., Zarate, C. A., & Machado-Vieira, R. (2017). Mood Therapeutics : Novel Pharmacological Approaches for Treating Depression. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(2), 153-166.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1253472>
- Hidalgo-Mazzei, D., Berk, M., Cipriani, A., Cleare, A. J., Florio, A. D., Dietch, D., ... Stokes, P. R. A. (2019). Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression : Consensus definition. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 214(1), 27-35. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.257>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., ... Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology : Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(1-02), e1.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1600991>
- Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(1), 26-32.
- Ho, B.-C., Milev, P., O'Leary, D. S., Librant, A., Andreasen, N. C., & Wassink, T. H. (2006). Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 63(7), 731-740.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.731>
- Hollis, C. (2000). Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia : Diagnostic stability and predictive validity. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1652-1659.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1652>
- Holtzmann, J., Richieri, R., Saba, G., Allaïli, N., Bation, R., Moliere, F., ... Haffen, E. (2016). [How to define treatment-resistant depression?]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 45(3), 323-328. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.002>
- Honer, W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y. H., Chan, R. C. K., Wong, J. O. Y., Bergmann, A., ... Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. (2006). Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 354(5), 472-482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053222>

- Hong, W., Fan, J., Yuan, C., Zhang, C., Hu, Y., Peng, D., ... Fang, Y. (2014). Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. *Neuroreport*, 25(10), 753-755. <https://doi.org/10.1097/WNR.000000000000165>
- Horsdal, H. T., Wimberley, T., Benros, M. E., & Gasse, C. (2017). C-reactive protein levels and treatment resistance in schizophrenia-A Danish population-based cohort study. *Human Psychopharmacology*, 32(6). <https://doi.org/10.1002/hup.2632>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: Type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 205(1), 1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J. M., Birnbaum, M. L., ... Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American Journal of Psychiatry*, 174(3), 216-229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(2), 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R. L., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2014). An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 155(1-3), 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.006>
- Husson, T., Duboc, J.-B., Quenez, O., Charbonnier, C., Rotharmel, M., Cuenca, M., ... FREX Consortium. (2018). Identification of potential genetic risk factors for bipolar disorder by whole-exome sequencing. *Translational Psychiatry*, 8(1), 268. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0291-7>
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28(6), 517-527. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90031-i](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90031-i)
- Hwang, R., Zai, C., Tiwari, A., Müller, D. J., Arranz, M. J., Morris, A. G., ... Kennedy, J. L. (2010). Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *The Pharmacogenomics Journal*, 10(3), 200-218. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
- Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M. V., Prinzivalli, E., ... de Bartolomeis, A. (2016). Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 65, 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.010>
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Ijaz, S., Davies, P., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2018). Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD010558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010558.pub2>
- Illi, A., Poutanen, O., Setälä-Soikkeli, E., Kampman, O., Viikki, M., Huhtala, H., ... Lehtimäki, T. (2011). Is 5-HTTLPR linked to the response of selective serotonin reuptake inhibitors in MDD?

- European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(2), 95-102.
<https://doi.org/10.1007/s00406-010-0126-x>
- INPES. (2010). *INPES - la dépression en France* : [Http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/SH-depression.pdf](http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/SH-depression.pdf).
 Accessed : 2018-08-28.
- INPES. (2009). *INPES - La dépression en France* : [Http://inpes.santepubliquefrance.fr/nouveauteseditoriales/2009/la-depression-en-france.asp](http://inpes.santepubliquefrance.fr/nouveauteseditoriales/2009/la-depression-en-france.asp).
 Accessed : 2018-01-02.
- Iossifov, I., O’Roak, B. J., Sanders, S. J., Ronemus, M., Krumm, N., Levy, D., ... Wigler, M. (2014). The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526), 216-221. <https://doi.org/10.1038/nature13908>
- Ishibashi, K., Ishii, K., Oda, K., Mizusawa, H., & Ishiwata, K. (2011). Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D2/D3 receptors in the human brain : A positron emission tomography study using 11C-FLB 457. *PloS One*, 6(3), e17723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017723>
- Ito, C. (2000). The role of brain histamine in acute and chronic stresses. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 54(5), 263-267. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(00\)80069-4](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(00)80069-4)
- Jahn, H., Schick, M., Kiefer, F., Kellner, M., Yassouridis, A., & Wiedemann, K. (2004). Metyrapone as additive treatment in major depression : A double-blind and placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 61(12), 1235-1244. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.12.1235>
- Jaso, B. A., Niciu, M. J., Iadarola, N. D., Lally, N., Richards, E. M., Park, M., ... Zarate, C. A. (2017). Therapeutic Modulation of Glutamate Receptors in Major Depressive Disorder. *Current Neuropharmacology*, 15(1), 57-70.
- Jernigan, C. S., Goswami, D. B., Austin, M. C., Iyo, A. H., Chandran, A., Stockmeier, C. A., & Karolewicz, B. (2011). The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(7), 1774-1779. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.010>
- Ji, R.-R., Schlaepfer, T. E., Aizenman, C. D., Epstein, C. M., Qiu, D., Huang, J. C., & Rupp, F. (1998). Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(26), 15635-15640. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15635>
- Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S., & Cline, S. (2019). The burden of treatment-resistant depression : A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of Affective Disorders*, 242, 195-210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
- Jones, S. H., Thornicroft, G., Coffey, M., & Dunn, G. (1995). A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 166(5), 654-659. <https://doi.org/10.1192/bjp.166.5.654>
- Joobler, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Dixon, M., O’Driscoll, G., Palmour, R., ... Benkelfat, C. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -Nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 53(3), 229-238. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00279-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00279-1)
- Juruena, M. F., Pariante, C. M., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Cleare, A. J. (2013). The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(12), 1169-1179. <https://doi.org/10.1177/0269881113499205>

- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, *45*(9), 789-796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., Howes, O., Lindenmayer, J.-P., Marder, S., ... Correll, C. U. (2019). Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *80*(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>
- Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. A., Licznarski, P., ... Duman, R. S. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, *18*(9), 1413-1417. <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Kaur, H., Jajodia, A., Grover, S., Baghel, R., Jain, S., & Kukreti, R. (2014). Synergistic association of PI4KA and GRM3 genetic polymorphisms with poor antipsychotic response in south Indian schizophrenia patients with low severity of illness. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *165B*(8), 635-646. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32268>
- Kebir, O., Chaumette, B., Fatjó-Vilas, M., Ambalavanan, A., Ramoz, N., Xiong, L., ... Krebs, M.-O. (2014). Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *160*(1-3), 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.029>
- Keck, M. (2001). Neuroendocrine and Behavioral Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Psychopathological Animal Model Are Suggestive of Antidepressant-like Effects. *Neuropsychopharmacology*, *24*(4), 337-349. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00191-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00191-3)
- Kellner, C. H., Knapp, R., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Cullum, M., ... Petrides, G. (2010). Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: Randomised trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *196*(3), 226-234. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066183>
- Kennard, B. D., Silva, S. G., Tonev, S., Rohde, P., Hughes, J. L., Vitiello, B., ... March, J. (2009). Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): Acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *48*(2), 186-195. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819176f9>
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I., & Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: A systematic literature review. *International Clinical Psychopharmacology*, *29*(2), 63-76. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6>
- Kennedy, S. H., Konarski, J. Z., Segal, Z. V., Lau, M. A., Bieling, P. J., McIntyre, R. S., & Mayberg, H. S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(5), 778-788. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.5.778>
- Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. (s. d.). *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. J Affect Disorder 2009; 117 suppl 1 : S44-53.*
- Kew, J. N. C., & Kemp, J. A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, *179*(1), 4-29. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2200-z>
- Kharod, S. C., Kang, S. K., & Kadam, S. D. (2019). Off-Label Use of Bumetanide for Brain Disorders: An Overview. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00310>

- Kim, S.-W., Kang, H.-J., Jhon, M., Kim, J.-W., Lee, J.-Y., Walker, A. J., ... Berk, M. (2019). Statins and Inflammation : New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 103. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00103>
- Kim, Y.-K., & Na, K.-S. (2016). Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *70*, 117-126. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.03.009>
- King, B. H., Hollander, E., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Bregman, J. D., ... STAART Psychopharmacology Network. (2009). Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior : Citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, *66*(6), 583-590. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.30>
- Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.-L., Licinio, J., Roots, I., & Brockmüller, J. (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics : The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry*, *9*(5), 442-473. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001494>
- Klok, M. P. C., van Eijndhoven, Philip. F., Argyelan, M., Schene, A. H., & Tendolkar, I. (2019). Structural brain characteristics in treatment-resistant depression : Review of magnetic resonance imaging studies. *BJPsych Open*, *5*(5), e76. <https://doi.org/10.1192/bjo.2019.58>
- Knotkova, H., Nafissi, A., Leuschner, Z., Das, D., Dhokal, I., & Cruciani, R. (2011). Safety of the transcranial direct current stimulation (tDCS) : Evaluation of 815 tDCS sessions in 100 chronic-pain patients. *Journal of Pain - J PAIN*, *12*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.02.220>
- Kraus, C., Kadriu, B., Lanzenberger, R., Zarate, C. A., & Kasper, S. (2019). Prognosis and improved outcomes in major depression : A review. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 127. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894-902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Epilepsy after the first drug fails : Substitution or add-on? *Seizure*, *9*(7), 464-468. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0442>
- Laakso, A., Pohjalainen, T., Bergman, J., Kajander, J., Haaparanta, M., Solin, O., ... Hietala, J. (2005). The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenetics and Genomics*, *15*(6), 387-391.
- Lally, J., Gaughran, F., Timms, P., & Curran, S. R. (2016). Treatment-resistant schizophrenia : Current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *9*, 117-129. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S115741>
- Lambrey, S., Falissard, B., Martin-Barrero, M., Bonnefoy, C., Quilici, G., Rosier, A., & Guillin, O. (2010). Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*(1), 79-80. <https://doi.org/10.1089/cap.2009.0057>
- Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K. R., de Jonge, P., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*, *18*(6), 692-699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>
- Lane, H.-Y., Chang, Y.-C., Chiu, C.-C., Chen, M.-L., Hsieh, M.-H., & Chang, W.-H. (2002). Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(9), 1593-1595. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1593>
- Lawson, R. A., Papadakis, A. A., Higginson, C. I., Barnett, J. E., Wills, M. C., Strang, J. F., ... Kenworthy, L. (2015). Everyday executive function impairments predict comorbid

- psychopathology in autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders. *Neuropsychology*, 29(3), 445-453. <https://doi.org/10.1037/neu0000145>
- Lefaucheur, Jean-Pascal, André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150-2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., ... Garcia-Larrea, L. (2011). [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Safety and therapeutic indications]. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 41(5-6), 221-295. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2011.10.062>
- Leggio, G. M., Salomone, S., Bucolo, C., Platania, C., Micale, V., Caraci, F., & Drago, F. (2013). Dopamine D(3) receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European Journal of Pharmacology*, 719(1-3), 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.022>
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., ... Steering Committee on Practice Guidelines. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56.
- Lejoyeux M et al. (s. d.). *Prevalence and risk factors of suicide and attempted suicide*. *L'Encephale*, 20, 5 (1994), 495-503.
- Lencz, T., Robinson, D. G., Xu, K., Ekholm, J., Sevy, S., Gunduz-Bruce, H., ... Malhotra, A. K. (2006). DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *The American Journal of Psychiatry*, 163(3), 529-531. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.529>
- Lesch, K. P., Gross, J., Franzek, E., Wolozin, B. L., Riederer, P., & Murphy, D. L. (1995). Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 37(4), 215-223. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00147-U](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00147-U)
- Lewis, G., Mulligan, J., Wiles, N., Cowen, P., Craddock, N., Ikeda, M., ... Peters, T. J. (2011). Polymorphism of the 5-HT transporter and response to antidepressants : Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 198(6), 464-471. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.082727>
- Li, C.-T., Yang, K.-C., & Lin, W.-C. (2019). Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders : Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 767. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00767>
- Li, P., Hsiao, I.-T., Liu, C.-Y., Chen, C.-H., Huang, S.-Y., Yen, T.-C., ... Lin, K.-J. (2017). Beta-amyloid deposition in patients with major depressive disorder with differing levels of treatment resistance : A pilot study. *EJNMMI Research*, 7(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0273-4>
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 334, 1-100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>

- Lucchina, L., & Depino, A. M. (2014). Altered peripheral and central inflammatory responses in a mouse model of autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(2), 273-289. <https://doi.org/10.1002/aur.1338>
- Lum, B. L., Gosland, M. P., Kaubisch, S., & Sikic, B. I. (1993). Molecular targets in oncology : Implications of the multidrug resistance gene. *Pharmacotherapy*, 13(2), 88-109.
- Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism : An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59(6), 834-840. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.834>
- Machado-Vieira, R., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2017). New targets for rapid antidepressant action. *Progress in Neurobiology*, 152, 21-37. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.001>
- Machado-Vieira, R., Ibrahim, L., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2012). Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 100(4), 678-687. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.09.010>
- MacQueen, G. M., Yucel, K., Taylor, V. H., Macdonald, K., & Joffe, R. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 64(10), 880-883. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.027>
- Maes, M., Nowak, G., Caso, J. R., Leza, J. C., Song, C., Kubera, M., ... Berk, M. (2016). Toward Omics-Based, Systems Biomedicine, and Path and Drug Discovery Methodologies for Depression-Inflammation Research. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 2927-2935. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9183-5>
- Maj, C., Minelli, A., Giacomuzzi, E., Sacchetti, E., & Gennarelli, M. (2016). The Role of Metabotropic Glutamate Receptor Genes in Schizophrenia. *Current Neuropharmacology*, 14(5), 540-550.
- Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N., Breier, A., Buchanan, R., & Pickar, D. (1996). Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 153(8), 1092-1094. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.1092>
- Mann, J. J., Malone, K. M., Diehl, D. J., Perel, J., Cooper, T. B., & Mintun, M. A. (1996). Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *The American Journal of Psychiatry*, 153(2), 174-182. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.2.174>
- Mann, M. W., & Pons, G. (2008). [Drug resistance in partial epilepsy : Epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects]. *Neuro-Chirurgie*, 54(3), 259-264. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.018>
- Masi, A., Quintana, D. S., Glozier, N., Lloyd, A. R., Hickie, I. B., & Guastella, A. J. (2015). Cytokine aberrations in autism spectrum disorder : A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 20(4), 440-446. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>
- Masoudzadeh, A., & Khalilian, A. R. (2007). Comparative study of clozapine, electroshock and the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 10(23), 4287-4290. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4287.4290>
- Mathews, D. C., Henter, I. D., & Zarate, C. A. (2012). Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder : Rationale and Progress to Date. *Drugs*, 72(10), 1313-1333. <https://doi.org/10.2165/11633130-000000000-00000>
- Matrisciano, F., Busceti, C. L., Bucci, D., Orlando, R., Caruso, A., Molinaro, G., ... Nicoletti, F. (2011). Induction of the Wnt antagonist Dickkopf-1 is involved in stress-induced hippocampal damage. *PloS One*, 6(1), e16447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016447>
- Mauri, M. C., Volonteri, L. S., Dell'Osso, B., Regispani, F., Papa, P., Baldi, M., & Bareggi, S. R. (2003). Predictors of clinical outcome in schizophrenic patients responding to clozapine.

- Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 660-664.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000095351.32154.3a>
- McCutcheon, R., Beck, K., D'Ambrosio, E., Donocik, J., Gobjila, C., Jauhar, S., ... Howes, O. D. (2018). Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), 39-46.
<https://doi.org/10.1111/acps.12825>
- McDougle, C. J., Stigler, K. A., Erickson, C. A., & Posey, D. J. (2008). Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69 Suppl 4, 15-20.
- McIntyre, R. S., Filteau, M.-J., Martin, L., Patry, S., Carvalho, A., Cha, D. S., ... Miguelez, M. (2014). Treatment-resistant depression : Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *Journal of Affective Disorders*, 156, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.043>
- McIntyre, R. S., Muzina, D. J., Adams, A., Lourenco, M. T. C., Law, C. W. Y., Soczynska, J. K., ... Kennedy, S. H. (2009). Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: A review of registration trials. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(18), 3061-3075. <https://doi.org/10.1517/14656560903448837>
- McKavanagh, R., Buckley, E., & Chance, S. A. (2015). Wider minicolumns in autism : A neural basis for altered processing? *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 7), 2034-2045.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv110>
- McLaughlin, K. J., Gomez, J. L., Baran, S. E., & Conrad, C. D. (2007). The effects of chronic stress on hippocampal morphology and function : An evaluation of chronic restraint paradigms. *Brain Research*, 1161, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.05.042>
- Meltzer, H. Y., Bastani, B., Kwon, K. Y., Ramirez, L. F., Burnett, S., & Sharpe, J. (1989). A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology*, 99 Suppl, S68-72. <https://doi.org/10.1007/bf00442563>
- Meltzer, H. Y., Rabinowitz, J., Lee, M. A., Cola, P. A., Ranjan, R., Findling, R. L., & Thompson, P. A. (1997). Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *The American Journal of Psychiatry*, 154(4), 475-482.
<https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.475>
- Milev, R. V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., ... CANMAT Depression Work Group. (2016). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder : Section 4. Neurostimulation Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 61(9), 561-575.
<https://doi.org/10.1177/0706743716660033>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Miller, J. M., Hesselgrave, N., Ogden, R. T., Zanderigo, F., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2013). Brain serotonin 1A receptor binding as a predictor of treatment outcome in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 74(10), 760-767.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.021>
- Miller, J. M., Oquendo, M. A., Ogden, R. T., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2008). Serotonin transporter binding as a possible predictor of one-year remission in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(14), 1137-1144.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.012>
- Miller, R. G., Mitchell, J. D., & Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD001447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001447.pub3>

- Min, W., Li, T., Ma, X., Li, Z., Yu, T., Gao, D., ... Sun, X. (2009). Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology*, 205(3), 409-417. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1550-3>
- Mitelman, S. A., & Buchsbaum, M. S. (2007). Very poor outcome schizophrenia: Clinical and neuroimaging aspects. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 19(4), 345-357. <https://doi.org/10.1080/09540260701486563>
- Miyajima, M., Omiya, H., Yamashita, K., Miyata, T., Yambe, K., Matsui, M., & Denda, K. (2016). The effects of cognitive remediation therapy using the frontal/executive program for autism spectrum disorder. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 51(3), 223-235. <https://doi.org/10.1177/0091217416651254>
- Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C. D., Filipovic, S. R., Bestmann, S., Berardelli, A., & Rothwell, J. C. (2001). Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Experimental Brain Research*, 140(4), 453-459. <https://doi.org/10.1007/s002210100843>
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4-15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- Molina Rodríguez, V., Montz Andréé, R., Pérez Castejón, M. J., Capdevila García, E., Carreras Delgado, J. L., & Rubia Vila, F. J. (1996). SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine. *The American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1343-1346. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.10.1343>
- Molina, V., Reig, S., Sanz, J., Palomo, T., Benito, C., Sarramea, F., ... Descio, M. (2008). Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(1), 257-266. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.017>
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., ... Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: A pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1677-1684. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06745>
- Mondelli, V., Ciufolini, S., Belvederi Murri, M., Bonaccorso, S., Di Forti, M., Giordano, A., ... Dazzan, P. (2015). Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1162-1170. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv028>
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., ... Pariante, C. M. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 116(2-3), 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.013>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382-389.
- Moreno, H., Borjas, L., Arrieta, A., Sáez, L., Prasad, A., Estévez, J., & Bonilla, E. (1992). [Clinical heterogeneity of the autistic syndrome: A study of 60 families]. *Investigacion Clinica*, 33(1), 13-31.
- Morgan, J. T., Chana, G., Pardo, C. A., Achim, C., Semendeferi, K., Buckwalter, J., ... Everall, I. P. (2010). Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biological Psychiatry*, 68(4), 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.024>
- Mortimer, A., Singh, P., Shepherd, C., & Puthiryackal, J. (2010). Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guidance in the Real World. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 4(1), 49-55. <https://doi.org/10.3371/CSRP.4.1.4>

- Mouaffak, F., Kebir, O., Chayet, M., Tordjman, S., Vacheron, M. N., Millet, B., ... Krebs, M.-O. (2011). Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal*, *11*(4), 267-273. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.40>
- Mouchlianitis, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2016). Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *The Lancet. Psychiatry*, *3*(5), 451-463. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)
- Munnich, A., Demily, C., Frugère, L., Duwime, C., Malan, V., Barcia, G., ... Assouline, M. (2019). Impact of on-site clinical genetics consultations on diagnostic rate in children and young adults with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, *10*, 33. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0284-2>
- Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(4), 553-563. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.006>
- Musil, R., Schwarz, M. J., Riedel, M., Dehning, S., Cerovecki, A., Spellmann, I., ... Müller, N. (2011). Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression—No influence of celecoxib treatment. *Journal of Affective Disorders*, *134*(1-3), 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.047>
- Nakajima, S., Takeuchi, H., Plitman, E., Fervaha, G., Gerretsen, P., Caravaggio, F., ... Graff-Guerrero, A. (2015). Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *164*(1-3), 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>
- Nakanishi, S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science (New York, N.Y.)*, *258*(5082), 597-603. <https://doi.org/10.1126/science.1329206>
- Nakata, Y., Kanahara, N., & Iyo, M. (2017). Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *31*(12), 1511-1518. <https://doi.org/10.1177/0269881117728428>
- National Institute for Clinical Excellence. (s. d.). *Guidance on the use of electroconvulsive therapy. NHS 2010.*
- Nelson, J. C., Baumann, P., Delucchi, K., Joffe, R., & Katona, C. (2014). A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053>
- Nguimfack, P. (2004). Évaluation de la notion de « schizophrénie résistante ». Aspects pharmacologiques et incidences des nouveaux antipsychotiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, *162*(6), 441-452. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2003.10.020>
- Nikisch, G., Baumann, P., Wiedemann, G., Kiessling, B., Weisser, H., Hertel, A., ... Mathé, A. A. (2010). Quetiapine and norquetiapine in plasma and cerebrospinal fluid of schizophrenic patients treated with quetiapine: Correlations to clinical outcome and HVA, 5-HIAA, and MHPG in CSF. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *30*(5), 496-503. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181f2288e>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—Technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *56*, 255-276.
- Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., Malone, K. M., Campbell, C. C., Sackeim, H. A., & Mann, J. J. (2001a). Decreased regional brain metabolism after ect. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(2), 305-308. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.305>

- Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., Malone, K. M., Campbell, C. C., Sackeim, H. A., & Mann, J. J. (2001b). Decreased regional brain metabolism after ect. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(2), 305-308. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.305>
- Noggle, C., Thompson, J., & Davis, J. (2014). B-21Everyday Executive Functioning Influences Adaptive Skills in Autistic Spectrum Disorders. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *29*(6), 543-544. <https://doi.org/10.1093/arclin/acu038.109>
- Notaras, M., Hill, R., & van den Buuse, M. (2015). A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *51*, 15-30. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.016>
- Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2015). Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(2), 524-536. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1960-2>
- Oltedal, L., Narr, K. L., Abbott, C., Anand, A., Argyelan, M., Bartsch, H., ... Dale, A. M. (2018). Volume of the Human Hippocampus and Clinical Response Following Electroconvulsive Therapy. *Biological Psychiatry*, *84*(8), 574-581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.017>
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS One*, *12*(5), e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>
- Organization World Health. (2017). Depression and other common mental disorders : Global health estimates.
- Osterrieth PA. (1944). Le test de copie d'une figure complexe : Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, *30*, 286-356.
- Overall, J.E. and Gorham, D.R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, *10*, 799-812. Doi:10.2466/PRO.10.3.799-812.
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., ... Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, *124*(6), 1533-1540. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
- Ozonoff, S., Iosif, A.-M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., ... Young, G. S. (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(3), 256-266.e1-2.
- Pacchiarotti, I., Mazarini, L., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., Girardi, P., Kotzalidis, G. D., & Vieta, E. (2009). Treatment-resistant bipolar depression : Towards a new definition. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*(6), 429-440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x>
- Page, L. A., Daly, E., Schmitz, N., Simmons, A., Toal, F., Deeley, Q., ... Murphy, D. G. M. (2006). In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of amygdala-hippocampal and parietal regions in autism. *The American Journal of Psychiatry*, *163*(12), 2189-2192. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.12.2189>
- Palm, U., Keeser, D., Hasan, A., Kupka, M. J., Blautzik, J., Sarubin, N., ... Padberg, F. (2016). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms : A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-of-Concept Study. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(5), 1253-1261. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw041>
- Pan, Z., Rosenblat, J. D., Swardfager, W., & McIntyre, R. S. (2017). Role of Proinflammatory Cytokines in Dopaminergic System Disturbances, Implications for Anhedonic Features of MDD. *Current Pharmaceutical Design*, *23*(14), 2065-2072. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170111144340>
- Pardo, C. A., Vargas, D. L., & Zimmerman, A. W. (2005). Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *17*(6), 485-495. <https://doi.org/10.1080/02646830500381930>

- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(6), 554-559. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>
- Parikh, M. S., Kolevzon, A., & Hollander, E. (2008). Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism : A critical review of efficacy and tolerability. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 18(2), 157-178. <https://doi.org/10.1089/cap.2007.0041>
- Patel, R. S., Bachu, A., & Youssef, N. A. (2019). Combination of lithium and electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher odds of delirium and cognitive problems in a large national sample across the United States. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.012>
- Peeters, F. P. M. L., Ruhe, H. G., Wichers, M., Abidi, L., Kaub, K., van der Lande, H. J., ... Schene, A. H. (2016). The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD) : An extension of the Maudsley Staging Method. *Journal of Affective Disorders*, 205, 365-371. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.019>
- Peinemann, A., Reimer, B., Löer, C., Quartarone, A., Münchau, A., Conrad, B., & Siebner, H. R. (2004). Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1519-1526. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.02.005>
- Péré, J. J., Chaumet-Riffaud, P. D., Bourdeix, I., & Bourdain, M. (1992). [Clozapine (Leponex) in France]. *L'Encephale*, 18 Spec No 3, 427-432.
- Pergola, G., Di Carlo, P., D'Ambrosio, E., Gelao, B., Fazio, L., Papalino, M., ... Bertolino, A. (2017). DRD2 co-expression network and a related polygenic index predict imaging, behavioral and clinical phenotypes linked to schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 7(1), e1006. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.253>
- Perquier, F., Duroy, D., Oudinet, C., Maamar, A., Choquet, C., Casalino, E., & Lejoyeux, M. (2017). Suicide attempters examined in a Parisian Emergency Department : Contrasting characteristics associated with multiple suicide attempts or with the motive to die. *Psychiatry Research*, 253, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.035>
- Perquier F et al. (s. d.). *Suicide attempters examined in a Parisian Emergency Department : Contrasting characteristics associated with multiple suicide attempts or with the motive to die. Psychiatry Research*. 253, (Jul. 2017), 142–149.
- Perrin, J. S., Merz, S., Bennett, D. M., Currie, J., Steele, D. J., Reid, I. C., & Schwarzbauer, C. (2012). Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(14), 5464-5468. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117206109>
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., ... Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia : A prospective, randomized study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(1), 52-58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
- Phillips, J. L., Batten, L. A., Tremblay, P., Aldosary, F., & Blier, P. (2015). A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment-Resistant Depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(8). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv037>
- Pillinger, T., Rogdaki, M., McCutcheon, R. A., Hathway, P., Egerton, A., & Howes, O. D. (2019). Altered glutamatergic response and functional connectivity in treatment resistant schizophrenia : The effect of riluzole and therapeutic implications. *Psychopharmacology*, 236(7), 1985-1997. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5188-5>

- Pittenger, C., Coric, V., Banasr, M., Bloch, M., Krystal, J. H., & Sanacora, G. (2008). Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*, 22(9), 761-786. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822090-00004>
- Pizzagalli, D. A., Webb, C. A., Dillon, D. G., Tenke, C. E., Kayser, J., Goer, F., ... Trivedi, M. H. (2018). Pretreatment Rostral Anterior Cingulate Cortex Theta Activity in Relation to Symptom Improvement in Depression : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 547-554. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0252>
- Polese, D., Fornaro, M., Palermo, M., De Luca, V., & de Bartolomeis, A. (2019). Treatment-Resistant to Antipsychotics : A Resistance to Everything? Psychotherapy in Treatment-Resistant Schizophrenia and Nonaffective Psychosis: A 25-Year Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 210. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00210>
- Porcelli, S., Fabbri, C., & Serretti, A. (2012). Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 239-258. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.10.003>
- Prata, J., Santos, S. G., Almeida, M. I., Coelho, R., & Barbosa, M. A. (2017). Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers—Pre-clinical and clinical investigations. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0938-y>
- Price, R. B., Shungu, D. C., Mao, X., Nestadt, P., Kelly, C., Collins, K. A., ... Mathew, S. J. (2009). Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy : Relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 65(9), 792-800. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.025>
- Přikryl, R., Ustohal, L., Kucerová, H. P., & Cesková, E. (2011). Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in a patient with long-term remission of schizophrenia : A transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of ECT*, 27(1), e9-11. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181dbf785>
- Quarantelli, M., Palladino, O., Prinster, A., Schiavone, V., Carotenuto, B., Brunetti, A., ... de Bartolomeis, A. (2014). Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy : A voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *BioMed Research International*, 2014, 325052. <https://doi.org/10.1155/2014/325052>
- Rakic, P. (1995). Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(25), 11323-11327. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11323>
- Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Curto, M., Serata, D., Ferri, V. R., Scatena, P., ... Girardi, P. (2015). Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Research*, 227(2-3), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.009>
- Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., Addington, A., & Gogtay, N. (2009). Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia : Clinical and biological contributions to a relation revisited. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(1), 10-18. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31818b1c63>
- Ravyn, D., Ravyn, V., Lowney, R., & Nasrallah, H. A. (2013). CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics : A review of the evidence. *Schizophrenia Research*, 149(1-3), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.035>
- Reinhart, V., Bove, S. E., Volfson, D., Lewis, D. A., Kleiman, R. J., & Lanz, T. A. (2015). Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects

- with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Neurobiology of Disease*, 77, 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.03.011>
- Remus, J. L., & Dantzer, R. (2016). Inflammation Models of Depression in Rodents : Relevance to Psychotropic Drug Discovery. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(9). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw028>
- Riedel, A., Maier, S., Ulbrich, M., Biscaldi, M., Ebert, D., Fangmeier, T., ... Tebartz van Elst, L. (2014). No significant brain volume decreases or increases in adults with high-functioning autism spectrum disorder and above average intelligence : A voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research*, 223(2), 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.013>
- Ritter, B. C., Perrig, W., Steinlin, M., & Everts, R. (2014). Cognitive and behavioral aspects of executive functions in children born very preterm. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 20(2), 129-144. <https://doi.org/10.1080/09297049.2013.773968>
- Rodriguez, J. I., & Kern, J. K. (2011). Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron Glia Biology*, 7(2-4), 205-213. <https://doi.org/10.1017/S1740925X12000142>
- Rojas, D. C. (2014). The role of glutamate and its receptors in autism and the use of glutamate receptor antagonists in treatment. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 121(8), 891-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1216-0>
- Romeo, S., Gilio, F., Pedace, F., Ozkaynak, S., Inghilleri, M., Manfredi, M., & Berardelli, A. (2000). Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Experimental Brain Research*, 135(4), 504-510. <https://doi.org/10.1007/s002210000541>
- Rosenblat, J. D., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2018). The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder : A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 241, 484-491. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.056>
- Rothärmel, M., Moulrier, V., Vasse, M., Isaac, C., Faerber, M., Bendib, B., ... Guillin, O. (2019). A Prospective Open-Label Pilot Study of Transcranial Direct Current Stimulation in High-Functioning Autistic Patients with a Dysexecutive Syndrome. *Neuropsychobiology*, 1-11. <https://doi.org/10.1159/000501025>
- Rothärmel, M., Szymoniak, F., Pollet, C., Beherec, L., Quesada, P., Leclerc, S., ... Guillin, O. (2018). Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder : Efficacy and Tolerance. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(6), 577-581. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000955>
- Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism : Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255-267.
- Rubio, J. M., & Kane, J. M. (2017). Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance medication (BAMM) : What can we learn? *NPJ Schizophrenia*, 3(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0039-z>
- Ruderfer, D. M., Charney, A. W., Readhead, B., Kidd, B. A., Kähler, A. K., Kenny, P. J., ... Sklar, P. (2016). Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response : A genomic medicine approach. *The Lancet. Psychiatry*, 3(4), 350-357. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00553-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00553-2)
- Rudorfer, M. V., Manji, H. K., & Potter, W. Z. (1991). Bupropion, ECT, and dopaminergic overdrive. *The American Journal of Psychiatry*, 148(8), 1101-1102.
- Rudorfer, M. V., Risby, E. D., Osman, O. T., Gold, P. W., & Potter, W. Z. (1991). Hypothalamic--pituitary--adrenal axis and monoamine transmitter activity in depression : A pilot study of central and peripheral effects of electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 29(3), 253-264. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)91287-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)91287-2)

- Rush, A. J., Kraemer, H. C., Sackeim, H. A., Fava, M., Trivedi, M. H., Frank, E., ... ACNP Task Force. (2006). Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(9), 1841-1853. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301131>
- Rush, A. J., Thase, M. E., & Dubé, S. (2003). Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 743-753.
- Sacchetti, E., Magri, C., Minelli, A., Valsecchi, P., Traversa, M., Calza, S., ... Gennarelli, M. (2017). The GRM7 gene, early response to risperidone, and schizophrenia : A genome-wide association study and a confirmatory pharmacogenetic analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 17(2), 146-154. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.90>
- Sacchetti, Emilio, Scassellati, C., Minelli, A., Valsecchi, P., Bonvicini, C., Pasqualetti, P., ... Gennarelli, M. (2013). Schizophrenia susceptibility and NMDA-receptor mediated signalling : An association study involving 32 tagSNPs of DAO, DAOA, PPP3CC, and DTNBP1 genes. *BMC Medical Genetics*, 14, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-33>
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 16, 10-17.
- Sackeim, H. A., Luber, B., Katzman, G. P., Moeller, J. R., Prudic, J., Devanand, D. P., & Nobler, M. S. (1996). The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Archives of General Psychiatry*, 53(9), 814-824. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830090060009>
- Sackeim, Harold A., Aaronson, S. T., Bunker, M. T., Conway, C. R., Demitrack, M. A., George, M. S., ... Rush, A. J. (2019). The assessment of resistance to antidepressant treatment : Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *Journal of Psychiatric Research*, 113, 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.03.021>
- Samara, M. T., Dold, M., Gianatsi, M., Nikolakopoulou, A., Helfer, B., Salanti, G., & Leucht, S. (2016). Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia : A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 199. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2955>
- Samuels, B. A., Mendez-David, I., Faye, C., David, S. A., Pierz, K. A., Gardier, A. M., ... David, D. J. (2016). Serotonin 1A and Serotonin 4 Receptors : Essential Mediators of the Neurogenic and Behavioral Actions of Antidepressants. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 22(1), 26-45. <https://doi.org/10.1177/1073858414561303>
- Sanacora, G., Rothman, D. L., Mason, G., & Krystal, J. H. (2003). Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 292-308. <https://doi.org/10.1196/annals.1300.018>
- Scheen André J. (2017). A propos du concept de pharmacorésistance. Consulté 18 août 2019, à l'adresse Revue Médicale Suisse website: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-571/A-propos-du-concept-de-pharmacoresistance>
- Scheepers, F. E., Gispén de Wied, C. C., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2001). Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 158(4), 644-646. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.644>
- Schulte, P. (2003). What is an adequate trial with clozapine? : Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(7), 607-618. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001>
- Schumann, C. M., & Amaral, D. G. (2006). Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(29), 7674-7679. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1285-06.2006>

- Seeman, P. (2011). All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2(high) receptors. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(2), 118-132. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00162.x>
- Seeman, P. (2013). Schizophrenia and dopamine receptors. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(9), 999-1009. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.005>
- Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications : Meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*, 64(6), 527-532. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.005>
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., ... Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 268-275. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>
- Severus, W. E., Kleindienst, N., Evoniuk, G., Bowden, C., Möller, H. J., Bohus, M., ... Calabrese, J. R. (2009). Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *Journal of Affective Disorders*, 115(3), 466-470. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.009>
- Shah, A. (2010). The impact of the National Institute of Clinical Excellence guidance on the use of electroconvulsive therapy in England. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 164-166. <https://doi.org/10.1017/S1041610209990809>
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634-641. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>
- Shi, C., Yu, X., Cheung, E. F. C., Shum, D. H. K., & Chan, R. C. K. (2014). Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia : A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 215(3), 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.019>
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., Koike, K., Komatsu, N., Kumakiri, C., ... Iyo, M. (2003). Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54(1), 70-75. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00181-1)
- Shimmura, C., Suzuki, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K. J., Ohno, K., Matsuzaki, H., ... Mori, N. (2013). Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-6>
- Shinohe, A., Hashimoto, K., Nakamura, K., Tsujii, M., Iwata, Y., Tsuchiya, K. J., ... Mori, N. (2006). Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(8), 1472-1477. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.013>
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve*, 21(9), 1209-1212. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199809\)21:9<1209::aid-mus15>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199809)21:9<1209::aid-mus15>3.0.co;2-m)
- Sienaert, P., & Peuskens, J. (2007). Anticonvulsants during electroconvulsive therapy : Review and recommendations. *The Journal of ECT*, 23(2), 120-123. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3180330059>
- Silverstein, B., & Patel, P. (2011). Poor response to antidepressant medication of patients with depression accompanied by somatic symptomatology in the STAR*D Study. *Psychiatry Research*, 187(1-2), 121-124. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.026>
- Silvestri, S., Seeman, M. V., Negrete, J. C., Houle, S., Shammi, C. M., Remington, G. J., ... Seeman, P. (2000). Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with

- antipsychotics in humans : A clinical PET study. *Psychopharmacology*, 152(2), 174-180. <https://doi.org/10.1007/s002130000532>
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia : Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 62(11), 772-777. <https://doi.org/10.1177/0706743717718167>
- Skogstrand, K., Hagen, C. M., Borbye-Lorenzen, N., Christiansen, M., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., ... Hougaard, D. M. (2019). Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 9(1), 252. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2>
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. C. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873-884. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
- Smith, K. J., Au, B., Ollis, L., & Schmitz, N. (2018). The association between C-reactive protein, Interleukin-6 and depression among older adults in the community : A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*, 102, 109-132. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.005>
- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. (1999). Recommandations de l'ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. *Presse Med*, 28(5), 236-239.
- Sokhadze, E. M., Baruth, J. M., Sears, L., Sokhadze, G. E., El-Baz, A. S., & Casanova, M. F. (2012). Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9182-5>
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(4), 619-634. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0662-7>
- Souery, D., Amsterdam, J., de Montigny, C., Lecrubier, Y., Montgomery, S., Lipp, O., ... Mendlewicz, J. (1999). Treatment resistant depression : Methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 9(1-2), 83-91.
- Souery, Daniel, Papakostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67 Suppl 6, 16-22.
- Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W., Aylward, E. H., Echelard, D., Artru, A. A., ... Dager, S. R. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*, 59(2), 184-192. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.2.184>
- Spies, M., Knudsen, G. M., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2015). The serotonin transporter in psychiatric disorders : Insights from PET imaging. *The Lancet. Psychiatry*, 2(8), 743-755. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00232-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00232-1)
- Squire, L. R., Wetzel, C. D., & Slater, P. C. (1979). Memory complaint after electroconvulsive therapy : Assessment with a new self-rating instrument. *Biological Psychiatry*, 14(5), 791-801.
- St Pourcain, B., Robinson, E. B., Anttila, V., Sullivan, B. B., Maller, J., Golding, J., ... Davey Smith, G. (2018). ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with population-based social communication difficulties. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 263-270. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.198>
- Stevenson, J. M., Reilly, J. L., Harris, M. S. H., Patel, S. R., Weiden, P. J., Prasad, K. M., ... Bishop, J. R. (2016). Antipsychotic pharmacogenomics in first episode psychosis : A role for glutamate genes. *Translational Psychiatry*, 6, e739. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.10>

- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., ... Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, *56*(9), 640-650. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.022>
- Strawbridge, R., Arnone, D., Danese, A., Papadopoulos, A., Herane Vives, A., & Cleare, A. J. (2015). Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25*(10), 1532-1543. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.06.007>
- Sugino, H., Futamura, T., Mitsumoto, Y., Maeda, K., & Marunaka, Y. (2009). Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *33*(2), 303-307. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.006>
- Suppes, T., Webb, A., Carmody, T., Gordon, E., Gutierrez-Esteinou, R., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (1996). Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *Journal of Affective Disorders*, *41*(1), 55-58. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00066-3](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00066-3)
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. (2011). Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review. *Schizophrenia Research*, *133*(1-3), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Uchida, H., Rajji, T. K., Graff-Guerrero, A., ... Mamo, D. C. (2012). Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Research*, *197*(1-2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.013>
- Takata, A., Ionita-Laza, I., Gogos, J. A., Xu, B., & Karayiorgou, M. (2016). De Novo Synonymous Mutations in Regulatory Elements Contribute to the Genetic Etiology of Autism and Schizophrenia. *Neuron*, *89*(5), 940-947. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.024>
- Tang, G., Gudsnuk, K., Kuo, S.-H., Cotrina, M. L., Rosoklija, G., Sosunov, A., ... Sulzer, D. (2014). Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. *Neuron*, *83*(5), 1131-1143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.040>
- Taylor, D. M., & Duncan-McConnell, D. (2000). Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *14*(4), 409-418. <https://doi.org/10.1177/026988110001400411>
- Taylor, D. M., Smith, L., Gee, S. H., & Nielsen, J. (2012). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(1), 15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01792.x>
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., & Alexopoulos, G. S. (2013). The vascular depression hypothesis: Mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular Psychiatry*, *18*(9), 963-974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>
- Thase, M. E., & Kupfer, D. J. (1996). Recent developments in the pharmacotherapy of mood disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*(4), 646-659.
- Thase, M. E., & Rush, A. J. (1997). When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *58 Suppl 13*, 23-29.
- Thase, Michael E. (2011). Treatment-resistant depression: Prevalence, risk factors, and treatment strategies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(5), e18. <https://doi.org/10.4088/JCP.8133tx4c>
- The Globen Burden of Disease Stud. (s. d.). *GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet (London, England)*. *388*, 10053 (08 2016), 1545-1602.

- Thomas, P., Srivastava, V., Singh, A., Mathur, P., Nimgaonkar, V. L., Lerer, B., ... Deshpande, S. N. (2008). Correlates of response to Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample. *Psychiatry Research, 161*(3), 275-283. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.09.010>
- Thorn, C. F., Müller, D. J., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2018). PharmGKB summary : Clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics, 28*(9), 214-222. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000347>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... STAR*D Study Team. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : Implications for clinical practice. *The American Journal of Psychiatry, 163*(1), 28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Tsai, S.-J. (2018). Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 11*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- Uher, R., Tansey, K. E., Dew, T., Maier, W., Mors, O., Hauser, J., ... McGuffin, P. (2014). An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *The American Journal of Psychiatry, 171*(12), 1278-1286. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010094>
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression : A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders, 150*(3), 736-744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- Van Cleave, J., Le, T.-T., & Perrin, J. M. (2015). Point-of-Care Child Psychiatry Expertise : The Massachusetts Child Psychiatry Access Project. *Pediatrics, 135*(5), 834-841. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0720>
- Van Den Bossche, M. J. A., Emsell, L., Dols, A., Vansteelandt, K., De Winter, F.-L., Van den Stock, J., ... Vandenbulcke, M. (2019a). Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promotor region of VEGF. *Translational Psychiatry, 9*(1), 191. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0530-6>
- Van Den Bossche, M. J. A., Emsell, L., Dols, A., Vansteelandt, K., De Winter, F.-L., Van den Stock, J., ... Vandenbulcke, M. (2019b). Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promotor region of VEGF. *Translational Psychiatry, 9*(1), 191. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0530-6>
- van Kooten, I. A. J., Palmen, S. J. M. C., von Cappeln, P., Steinbusch, H. W. M., Korr, H., Heinsen, H., ... Schmitz, C. (2008). Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain: A Journal of Neurology, 131*(Pt 4), 987-999. <https://doi.org/10.1093/brain/awn033>
- Veerman, S. R. T., Schulte, P. F. J., Begemann, M. J. H., & de Haan, L. (2014). Non-glutamatergic clozapine augmentation strategies : A review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry, 47*(7), 231-238. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385930>
- Vita, A., Minelli, A., Barlati, S., Deste, G., Giacomuzzi, E., Valsecchi, P., ... Gennarelli, M. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia : Genetic and Neuroimaging Correlates. *Frontiers in Pharmacology, 10*, 402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology, 4*, 189-216. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141248>
- Wallace, G. L., Kenworthy, L., Pugliese, C. E., Popal, H. S., White, E. I., Brodsky, E., & Martin, A. (2016). Real-World Executive Functions in Adults with Autism Spectrum Disorder : Profiles of Impairment and Associations with Adaptive Functioning and Co-morbid Anxiety and Depression. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 46*(3), 1071-1083. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2655-7>
- Wallace, J. C., Kass, S. J., & Stanny, C. J. (2002). The cognitive failures questionnaire revisited : Dimensions and correlates. *The Journal of General Psychology, 129*(3), 238-256. <https://doi.org/10.1080/00221300209602098>

- Wang, L., Zhou, C., Zhu, D., Wang, X., Fang, L., Zhong, J., ... Xie, P. (2016). Serotonin-1A receptor alterations in depression : A meta-analysis of molecular imaging studies. *BMC Psychiatry*, *16*(1), 319. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1025-0>
- Warden, D., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Fava, M., & Wisniewski, S. R. (2007). The STAR*D Project results : A comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, *9*(6), 449-459.
- Watson, S., Gallagher, P., Porter, R. J., Smith, M. S., Herron, L. J., Bulmer, S., ... Ferrier, I. N. (2012). A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biological Psychiatry*, *72*(11), 943-949. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.029>
- White, T. P., Wigton, R., Joyce, D. W., Collier, T., Fornito, A., & Shergill, S. S. (2016). Dysfunctional Striatal Systems in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(5), 1274-1285. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.277>
- WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf. (2017). Consulté à l'adresse <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
- Wolff, J. J., Gerig, G., Lewis, J. D., Soda, T., Styner, M. A., Vachet, C., ... IBIS Network. (2015). Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 7), 2046-2058. <https://doi.org/10.1093/brain/awv118>
- Wolff, J. J., Swanson, M. R., Elison, J. T., Gerig, G., Pruett, J. R., Styner, M. A., ... IBIS Network. (2017). Neural circuitry at age 6 months associated with later repetitive behavior and sensory responsiveness in autism. *Molecular Autism*, *8*, 8. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0126-z>
- Wook Koo, J., Labonté, B., Engmann, O., Calipari, E. S., Juarez, B., Lorsch, Z., ... Nestler, E. J. (2016). Essential Role of Mesolimbic Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Social Stress-Induced Depressive Behaviors. *Biological Psychiatry*, *80*(6), 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.009>
- Xu, N., Li, X., & Zhong, Y. (2015). Inflammatory cytokines : Potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *Mediators of Inflammation*, *2015*, 531518. <https://doi.org/10.1155/2015/531518>
- Yalcin, O., Kaymak, G., Erdogan, A., Tanidir, C., Karacetin, G., Kilicoglu, A. G., ... Uneri, O. S. (2016). A Retrospective Investigation of Clozapine Treatment in Autistic and Nonautistic Children and Adolescents in an Inpatient Clinic in Turkey. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *26*(9), 815-821. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0020>
- Yang, C.-J., Tan, H.-P., Yang, F.-Y., Liu, C.-L., Sang, B., Zhu, X.-M., & Du, Y.-J. (2015). The roles of cortisol and pro-inflammatory cytokines in assisting the diagnosis of autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *9*, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.10.012>
- Yip, J., Soghomonian, J.-J., & Blatt, G. J. (2007). Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism : Pathophysiological implications. *Acta Neuropathologica*, *113*(5), 559-568. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0176-3>
- Youngster, I., Zachor, D. A., Gabis, L. V., Bar-Chaim, A., Benveniste-Levkovitz, P., Britzi, M., ... Berkovitch, M. (2014). CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone : A preliminary cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *56*(10), 990-994. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12470>
- Yrondi, A., Nemmi, F., Billoux, S., Giron, A., Sporer, M., Taib, S., ... Péran, P. (2019). Grey Matter changes in treatment-resistant depression during electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, *258*, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.075>
- Yrondi, A., Sporer, M., Péran, P., Schmitt, L., Arbus, C., & Sauvaget, A. (2018). Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation : A systematic review. *Brain Stimulation*, *11*(1), 29-51. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.013>

- Zarate, C. A., Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D., ... Manji, H. K. (2004). Pramipexole for bipolar II depression : A placebo-controlled proof of concept study. *Biological Psychiatry*, *56*(1), 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.013>
- Zhang, C., Li, Z., Wu, Z., Chen, J., Wang, Z., Peng, D., ... Fang, Y. (2014). A study of N-methyl-D-aspartate receptor gene (GRIN2B) variants as predictors of treatment-resistant major depression. *Psychopharmacology*, *231*(4), 685-693. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3297-0>
- Zhang, J.-C., Yao, W., & Hashimoto, K. (2016). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Current Neuropharmacology*, *14*(7), 721-731.
- Zhang, J.-P., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2010). D₂ Receptor Genetic Variation and Clinical Response to Antipsychotic Drug Treatment: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 763-772. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040598>
- Zhang, J.-P., & Malhotra, A. K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics : Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *7*(1), 9-37. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.532787>
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Cao, L. Y., Wu, G. Y., & Shen, Y. C. (2005). Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia : Association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(8), 1532-1538. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300756>
- Zhou, S.-F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance : Part II. *Clinical Pharmacokinetics*, *48*(12), 761-804. <https://doi.org/10.2165/11318070-000000000-00000>
- Zohar, J., Stahl, S., Moller, H.-J., Blier, P., Kupfer, D., Yamawaki, S., ... Nutt, D. (2015). A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25*(12), 2318-2325. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>
- Zuddas, A., Ledda, M. G., Fratta, A., Muglia, P., & Cianchetti, C. (1996). Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *153*(5), 738. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.738a>

ANNEXES

ANNEXE 1 : L'Antidepressant Treatment History Form (ATHF)

Rating	Criteria
0	No treatment or medication with known psychotropic action
1	Any medication < 4 weeks or < minimum adequate daily dose (or blood level) ^a ECT: 1–3 treatments
2	Any medication ≥ 4 weeks at less than the minimum adequate daily dose or blood level ^a ECT: 4–6 treatments
3	Any medication ≥ 4 weeks and higher than minimum adequate daily dose or blood level ^a For psychotic MDE: combination with an antipsychotic (≥400 CPZ equivalents) for ≥ 3 weeks ECT: 7–9 unilateral treatments
4	Any medication ≥ 4 weeks at higher dose or blood level or any medication at level 3 augmented with lithium ≥ 2 weeks ^a For psychotic MDE: combination with an antipsychotic (≥ 400 CPZ equivalents) for ≥ 3 weeks ECT: 10–12 unilateral treatments; 7–9 bilateral treatments
5	Any medication at level 4 augmented with lithium ≥ 2 weeks ^a For psychotic MDE: combination with an antipsychotic (≥ 400 CPZ equivalents) for ≥ 3 weeks ECT: ≥ 13 unilateral treatments; ≥ 10 bilateral treatments

ATHF = Antidepressant Treatment History Form; Minimum adequate daily dosages are provided for all medications that can be rated “2” or higher. A higher dose range is also provided for ratings of “4” or “5”.

ANNEXE 2 : La Thase and Rush Staging Model

Stage 0:	Any medication trials, to date, judged to be inadequate
Stage I:	Failure of at least 1 adequate trial of 1 major class of antidepressants
Stage II:	Failure of at least 2 adequate trials of at least 2 distinctly different classes of antidepressants
Stage III:	Stage II resistance plus failure of an adequate trial of a TCA
Stage IV:	Stage III resistance plus failure of an adequate trial of an MAOI
Stage V:	Stage IV resistance plus a course of bilateral electroconvulsive therapy

ANNEXE 3 : L'European Staging Model

A. Nonresponder to:

TCA

Serotonin reuptake inhibitor

MAOI

SNRI^b

Electroconvulsive therapy

Other antidepressant(s)

No response to one adequate antidepressant trial

Duration of trial: 6–8 weeks

B. TRD

Resistance to 2 or more adequate antidepressant trials

Duration of trial(s):

TRD 1: 12–16 weeks

TRD 2: 18–24 weeks

TRD 3: 24–32 weeks

TRD 4: 30–40 weeks

TRD 5: 36 weeks–1 year

C. Chronic resistant depression

Resistance to several antidepressant trials, including augmentation strategy

Duration of trial(s): at least 12 months

ANNEXE 4 : La Massachusetts General Hospital

1. No response to each adequate (at least 6 weeks of an adequate dosage of an antidepressant) trial of a marketed antidepressant generates an overall score of resistance (1 point per trial)
2. Optimization of dose, optimization of duration, and augmentation or combination of each trial (based on the Massachusetts General Hospital or Antidepressant Treatment Response Questionnaire) increase the overall score (0.5 point per trial per optimization or strategy).
3. Electroconvulsive therapy increases the overall score by 3 points.

ANNEXE 5 : La Maudsley Staging Model

Parameter/dimension	Parameter categories	Score
Duration	Acute (≤ 12 months)	1
	Sub-acute (13–24 months)	2
	Chronic (> 24 months)	3
Symptom severity (At baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	Mild	2
	Moderate	3
	Severe without psychosis	4
	Severe with psychosis	5
Highest score for illness dimensions	–	8
Overall maximum score for MSM		15
Severity score categories of the MSM	Severity range	3–15
	Mild	3–6
	Moderate	7–10
	Severe	11–15

ANNEXE 6 : Les traitements pharmacologiques dans les troubles du spectre de l'autisme.

LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DANS LES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

Auteurs : Maud Rothärmel^{1,3,5}, Laurene Béhérec², Thomas Husson^{1,3,5} et Olivier Guillin^{1,3,4,5}

1 : Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier du Rouvray, 76300 Sotteville-lès-Rouen

2 : Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 75014 Paris

3 : Unité INSERM 1234, Université de Rouen, 76000 Rouen

4 : Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 76000 Rouen

5 : UNIROUEN, UFR Santé, 76000 Rouen

Auteur correspondant :

Dr Maud Rothärmel

Service Hospitalo-Universitaire

Centre Hospitalier du Rouvray

4, rue Paul Eluard

76300 Sotteville-lès-Rouen Tel : +33 2 32 95 68 25

Email : maud.rotharmel@ch-lerouvray.fr

RESUME : Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) constituent un ensemble de troubles d'apparition précoce, caractérisés par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés ainsi que par le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. Cette définition dimensionnelle est complétée par un niveau de sévérité déterminé par le degré d'autonomie de la personne avec TSA. A ce trouble, sont associés chez la majorité des patients des troubles psychiatriques, notamment anxieux et attentionnels. Il n'existe aucun traitement pharmacologique efficace sur les symptômes clés du TSA. Pour autant, certains traitements pharmacologiques ont un bon niveau de preuve dans la prise en charge de certains symptômes associés aux TSA comme l'irritabilité ou les comorbidités psychiatriques fréquemment associés à l'autisme. Il s'agit essentiellement des antipsychotiques (rispéridone et aripiprazole, efficaces sur les troubles du comportement, l'irritabilité), et dans une moindre mesure, des psychostimulants (méthylphénidate efficace sur les symptômes d'inattention et d'hyperactivité) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine et fluvoxamine, efficaces sur les comportements répétitifs et stéréotypés chez les adultes avec TSA). D'autres traitements retiennent l'attention et notamment pour cibler les symptômes clés du TSA mais leur niveau de preuve d'efficacité reste encore insuffisant : ocytocine, molécules GABAergiques et glutamatergiques.

Introduction

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) constituent un ensemble de troubles d'apparition précoce, caractérisés par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés ainsi que par le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. Cette définition dimensionnelle est complétée par un niveau de sévérité déterminé par le degré d'autonomie de la personne avec TSA. Actuellement, il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace sur les symptômes fondamentaux de l'autisme que sont les troubles de la communication et de la socialisation (Farmer et al, 2013). En général, les traitements pharmacologiques ont pour cible des symptômes non spécifiques comme l'irritabilité ou les comorbidités psychiatriques qui sont fréquemment associées à l'autisme. Ainsi, dans une étude anglo-saxonne portant sur une population d'autistes âgés de 10 à 14 ans, la prévalence des comorbidités psychiatriques était de 71%, incluant l'anxiété sociale, le trouble déficit attentionnel-hyperactivité et les troubles oppositionnels comme étant les diagnostics les plus fréquents (Simonoff et al, 2008).

Dans une récente revue sur l'usage des psychotropes chez les personnes avec TSA regroupant 47 études de différents pays et près de 300 000 personnes, il apparaît que près de 46% des personnes avec autisme reçoivent un traitement psychotrope (Jobski et al, 2017). Cette prévalence est d'autant plus importante que l'âge des patients est élevé ou qu'il existe des comorbidités associées. Les psychostimulants sont les plus prescrits chez les jeunes patients et sont fréquemment substitués par des antidépresseurs ou des antipsychotiques à l'adolescence ou l'âge adulte. Alors que les prescriptions d'antipsychotiques ou de psychostimulants apparaissent relativement stables au cours des 30 dernières années, une diminution marquée de la prescription des antidépresseurs est observée, reflétant peut-être l'efficacité modérée mise en évidence dans la littérature (Farmer et al, 2013, Hurwitz et al, 2012, Williams et al, 2013, Mc Pheeters et al, 2011).

1. Les antipsychotiques.

Les troubles du comportement sont fréquents chez les personnes avec TSA puisque l'agressivité contre autrui ou des objets est retrouvée chez 8 à 32% des patients et les conduites auto-agressives chez 34% (Levy et al, 2009). A noter que la grande majorité des essais cliniques sur les antipsychotiques ont été réalisées chez des enfants et adolescents et les données sur les adultes manquent.

1.1. Les antipsychotiques de première génération

L'haloperidol, le chef de file des antipsychotiques de première génération, est le plus étudié dans les essais randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo (RDBPC). Il a montré une amélioration significative du repli social et des symptômes stéréotypés mesurés par la Children's Psychiatric Rating Scale (CPRS) dans un RDBPC s'intéressant à des enfants avec TSA (Campbell et al, 1978). Des phénomènes de sédation en rapport avec les doses utilisées ou des dystonies aiguës étaient les effets secondaires les plus fréquents. Un autre RDBPC a répliqué ces résultats avec l'haloperidol (0,5 à 3 mg/jour) en montrant une amélioration significative à la CPRS et à la Clinical Global Improvement (CGI) (Anderson et al, 1984).

La fréquence de dyskinésies sous halopéridol (2mg/j en moyenne) a été évaluée dans un groupe de 118 enfants autistes (2 à 8 ans) à 33,9% des enfants (Campbell et al, 1997). Il s'agissait de dyskinésies aiguës sous traitement ou à l'arrêt de celui-ci, dont le caractère transitoire était fréquent et qui étaient dose-dépendantes. Enfin, 7,6% des sujets ont développé des dyskinésies tardives. Ce risque important de survenue d'effets extrapyramidaux ne permet donc pas l'utilisation de l'halopéridol en première intention chez les patients avec TSA malgré son efficacité sur les troubles du comportement.

Les données d'efficacité des autres antipsychotiques de première génération apparaissent limitées (Goel et al, 2018).

1.2. Les antipsychotiques de seconde génération

Parmi les antipsychotiques de seconde génération, la risperidone est celui qui a été le plus étudié. Deux grands essais RDBPC ont mis en évidence son efficacité dans l'agressivité chez les personnes avec autisme et ont conduit la FDA (Food and Drug Administration) à approuver cette indication en 2006 (Mc Craken et al, 2002, Shea et al, 2004). En 2002, Mc Craken et al. publient les résultats d'un essai multicentrique contrôlé sur la risperidone chez des enfants avec autisme présentant de graves troubles du comportement (n=101 ; âge allant de 5 à 17 ans). Soixante-neuf pour cent des participants du groupe risperidone étaient répondeurs comparé à 12% du groupe placebo, avec une diminution de plus de 25% à la sous-échelle « irritabilité » de l'Aberrant Behaviour Checklist (ABC-I) et à la Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) (statut « très amélioré » et « considérablement amélioré »). Les deux tiers des participants conservaient cette amélioration à 6 mois avec une proportion similaire de

rechute dans le groupe placebo. Une autre étude canadienne de grande ampleur à la méthodologie sensiblement identique retrouvait un taux de réponse un peu plus faible (54% contre 18% dans le groupe placebo) sur les mêmes critères de jugement (Shea et al, 2004). D'autres études contrôlées ou en ouvert sur les effets de la rispéridone sur l'agressivité des personnes avec autisme ont pu rapporter des taux de réponse allant de 57 à 72% (Mc Dougle et al, 1998 ; Malone et al, 2002 ; Nagaraj et al, 2006 ; Troost et al, 2005).

Les principaux effets secondaires de la rispéridone étaient une augmentation de l'appétit associée à une augmentation du poids et de l'Indice de Masse Corporelle (en moyenne 0,5 déviation standard), des nausées ou vomissements, des malaises et vertiges, une sédation, une rhinite, une augmentation de la prolactinémie sans signe clinique associé (Aman et al, 2005 ; Anderson et al, 2007 ; Mc Craken et al, 2002 ; Shea et al, 2004). Ces effets secondaires apparaissaient à l'introduction du traitement et avaient tendance à perdurer mais à un niveau moindre, notamment en ce qui concerne la sédation, la prise de poids et l'hyperprolactinémie (Aman et al, 2005 ; Anderson et al, 2007). Les données de la littérature sur les effets cognitifs de la rispéridone dans une population pédiatrique retrouvent soit une stabilité soit une amélioration des scores à différents tests neurocognitifs (Troost et al, 2005). La rispéridone n'a pas montré d'effet sur les troubles de la communication ni de la socialisation.

En France, la rispéridone a obtenu fin 2004 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les troubles du comportement et les stéréotypies chez les sujets âgés de 5 à 11 ans avec autisme. Elle a été retirée en 2009 dans le cadre de l'harmonisation européenne des AMM. La rispéridone reste approuvée par la FDA aux Etats-Unis dans le traitement de l'irritabilité chez les personnes avec autisme âgées de 5 à 16 ans (FDA, 2006).

En 2009, l'aripiprazole devient le second antipsychotique approuvé par la FDA pour traiter l'agressivité chez les enfants avec autisme âgés de 6 à 17 ans. Cette décision repose sur les résultats positifs de deux essais cliniques, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo et financés par Bristol-Lyons Squibb (Marcus et al, 2009 ; Owen et al, 2009). Dans la première étude incluant 218 autistes, les patients étaient traités à dose fixe par 5, 10 ou 15mg/jour d'aripiprazole. Tous les groupes montraient une amélioration significative des scores à l'ABC-I et à la CGI-I mais seul le groupe à 5mg/jour avait un taux de réponse supérieur au placebo (55,8% contre 34,7%). Dans la seconde étude portant sur 98 patients, l'aripiprazole était dosée de façon variable jusqu'à 15mg/jour avec 74% des patients à la dose de 5 ou 10mg/jour à la fin de l'étude. Le taux de réponse des patients sous aripiprazole était de 52,2% contre 14,3% pour le groupe placebo.

Dans les deux études, la sédation et la somnolence étaient les effets secondaires les plus fréquemment rapportés, avec une tendance à la disparition après le 19^{ème} jour de traitement. Il était également noté

une prise de poids (0,31 déviation standard sur l'IMC) même si inférieure à celle notée sous risperidone (Marcus et al, 2011).

Les autres antipsychotiques de seconde génération, moins étudiés, présentent des résultats moins robustes. Deux essais en ouvert évaluant l'effet de l'olanzapine sur les troubles du comportement d'un faible échantillon d'enfants avec TSA rapportent d'importants taux de réponse (6/7 et 5/6 sujets) (Malone et al, 2001 ; Potenza et al, 1999), nuancés par deux études additionnelles également en ouvert qui ne retrouvaient alors que 2/25 et 12/40 des sujets répondeurs (Fido et al, 2008 ; Kemner et al, 2002). Une étude contrôlée randomisée sur 11 patients retrouve un taux de réponse de 50% (3/6 patients) (Hollander et al, 2006). Le principal effet secondaire était une prise de poids importante ainsi qu'une sédation modérée et le plus souvent transitoire.

Les études en ouvert sur la quétiapine, réalisée chez des enfants avec autisme, mettent en évidence une efficacité minimale associée à une mauvaise tolérance due à une sédation excessive, une prise de poids voire une aggravation de l'agressivité et de l'agitation (Findling et al, 2004 ; Martin et al, 1999). Une étude suggère néanmoins un effet bénéfique de la quétiapine sur les troubles du sommeil (Golubchik et al, 2011) et deux études de cas rétrospectives retrouvent quant à elles des taux de réponses sur la CGI-I allant de 40 à 60% (Corson et al, 2004 ; Hardan et al, 2005).

La ziprasidone a montré des résultats encourageants dans le traitement de l'agressivité, de l'hyperactivité et de l'impulsivité dans l'autisme mais les données sont limitées à une étude en ouvert, une série de cas et deux cas cliniques (Duggal, 2007 ; Goforth and Rao, 2003 ; Malone et al, 2007, McDougle et al, 2002). L'avantage serait métabolique avec une prise de poids nulle voire une perte de poids mais l'allongement du QT serait à surveiller (Cohen et al, 2004).

Quant à la lurasidone, elle n'a pas montré d'efficacité sur l'agressivité dans une grande étude randomisée, contrôlée contre placebo portant sur des enfants et d'adolescents avec autisme de 6 à 17 ans. Seule la CGI-I montrait une amélioration à 20mg/jour mais pas à 60mg/jour (Loebel et al, 2016). Les vomissements et la sédation étaient les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés.

La littérature compte 17 cas de patients autistes âgés de 8 à 34 ans traités par clozapine pour des troubles du comportement n'ayant pas répondu à la risperidone ou à l'aripiprazole. Sous clozapine, les troubles du comportement étaient diminués de 40 à 80% sur une médiane de suivi de 6 mois (de 15 jours à 5 ans) (Beherec et al, 2011 ; Zuddas et al, 1996 ; Gobbi et al, 2001 ; Chen et al, 2001 ; Lambrey et al, 2010 ; Gunes et al, 2015 ; Yalcin et al, 2016). Une autre étude rétrospective vient compléter le travail de Beherec et al en évaluant l'efficacité et la tolérance de la clozapine à plus long terme (en moyenne 11 ans) et sur une plus large population (19 patients) (Rothärmel et al, 2018). Cette étude confirme

l'efficacité de la clozapine sur les troubles du comportement à type d'hétéro et d'auto-agressivité chez les patients avec autisme (diminution de 65,2% du nombre de jours avec passage à l'acte). Aucun effet secondaire grave n'a été noté avec néanmoins l'apparition d'un syndrome métabolique. Les autres effets secondaires (constipation, tachycardie, hypersialorrhée, sédation, énurésie) apparaissaient transitoires ou corrigibles avec des traitements symptomatiques. Néanmoins, malgré ces résultats encourageants, l'absence de RDBPC avec cette molécule implique de la réserver aux patients n'ayant pas répondu aux agents conventionnels et dont les troubles du comportement auto ou hétéro-agressif impactent fortement la qualité de vie.

2. Les traitements des symptômes d'hyperactivité et des troubles de l'attention : psychostimulants et non-psychostimulants

Les symptômes d'hyperactivité et les troubles de l'attention sont fréquents chez les personnes avec autisme (entre 28 et 59% des patients (Levy, Mandell et al, 2009)) et entraînent régulièrement la prescription de psychostimulants (Hazell, 2007). Le co-diagnostic autisme et TDAH est désormais permis avec le DSM-5.

Les premières études contrôlées contre placebo portant sur de faibles échantillons de patients (n=10 et n=13) et évaluant l'efficacité du méthylphénidate chez des enfants avec autisme rapportaient une amélioration de l'hyperactivité (Quintana et al, 1995; Handen et al, 2000). Des effets secondaires tels qu'un retrait social ou irritabilité étaient notés à des doses importantes (Handen et al, 2000). Le RUPP (Research Unit on Pediatric Psychopharmacology) a mené une étude plus large chez 72 enfants avec autisme ayant des symptômes d'hyperactivité qui recevaient du méthylphénidate à des doses comprises entre 0,125 et 0,5 mg/kg/jour pendant 4 semaines (RUPP, 2005). Cette première phase était suivie d'une phase d'extension à laquelle participaient les réponders au méthylphénidate, pendant 8 semaines, à la dose qui paraissait la plus adaptée pour chaque patient. Trente-cinq des 72 sujets (49%) étaient réponders selon une mesure prenant en compte l'amélioration de l'hyperactivité (sous-score hyperactivité de l'ABC) et le score à la CGI-I. Treize sujets (18%) ont quitté l'essai en raison d'effets secondaires (irritabilité, insomnie, exacerbation de l'hyperactivité et des stéréotypies). En comparaison, chez les sujets souffrant de Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité, le taux de réponse au méthylphénidate est estimé entre 70 et 80% et le taux des effets secondaires seulement de 1,4% (Greenhill et al, 2001). Un autre essai contrôlé contre placebo sur 14 enfants d'âge préscolaire retrouvait un taux de réponse et un profil de tolérance similaires à l'étude du RUPP (Ghuman, et al,

2009). Le méthylphénidate à libération prolongée a également montré une amélioration de l'hyperactivité et de l'impulsivité dans une étude RDBPC sur 4 semaines (Pearson et al, 2013).

Le méthylphénidate présente donc un intérêt dans le traitement des symptômes d'hyperactivité chez les sujets souffrant de TSA mais ces patients semblent plus sensibles aux effets indésirables de cette molécule que les patients avec TDAH et notamment la survenue d'éléments psychotiques (Ghuman et al, 2009).

L'atomoxétine est disponible en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) en France pour les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans. La principale différence pharmacologique existante entre les dérivés de l'amphétamine et l'atomoxétine est que l'atomoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, là où les dérivés de l'amphétamine sont des inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline, mais aussi de la dopamine. Des études RDBPC ont évalué son effet dans le traitement du TDAH dans une population d'autistes. Elles montraient une amélioration de l'hyperactivité mais pas du fonctionnement global sous atomoxétine comparé au placebo, avec une poursuite de l'amélioration pendant la phase d'extension en ouvert de 28 semaines (Harfterkamp et al, 2012, 2013). Des nausées, une perte d'appétit, une asthénie et des réveils précoces ont été rapportés avec une diminution de leur survenue au cours du temps. Un autre essai RDBPC de plus grande ampleur (n=128) a montré une efficacité de l'atomoxétine sur les symptômes du TDAH chez des enfants avec TSA âgés de 5 à 14 ans (Handen et al, 2015). La combinaison de l'atomoxétine avec une formation des parents sur les symptômes du TDAH améliorait le plus les symptômes ainsi que la compliance des patients. Ces effets se maintenaient pendant la phase d'extension de 24 semaines (Smith et al, 2016) et le suivi en ouvert 10 mois après, même si la plupart des patients avaient arrêté l'atomoxétine (plus que 34% sous atomoxétine, 27% prenant d'autres psychostimulants et 25% sans aucun traitement, 14% ayant quitté l'étude) (Arnold et al, 2018).

L'efficacité de la clonidine (agoniste α_2 -adrénergique) a été étudiée chez des sujets TSA dans deux essais contrôlés, croisés, en double aveugle et de petite taille. Le premier incluait 8 enfants de 5 à 13 ans qui recevaient soit le placebo soit 0,15 à 0,2 mg/j de clonidine (alternativement) (Jaselskis et al, 1992). Une amélioration de l'hyperactivité, de l'irritabilité, des stéréotypies et des comportements oppositionnels était notée sous traitement par les parents et les instituteurs mais non par les cliniciens comparativement au groupe contrôle. Le second essai concernait 9 sujets, âgés de 5 à 33 ans, recevant

soit le placebo soit 0,1 à 0,3 mg/j de clonidine. La clonidine améliorait significativement l'hyperactivité et les relations sociales comparativement au placebo (Fankhauser et al, 1992). La clonidine était généralement bien tolérée hormis quelques cas de sédation et d'hypotension. Elle se révélerait encore plus efficace pour améliorer les troubles du sommeil (Ming et al, 2008).

La guanfacine, un autre agoniste α_2 , administrée à une dose de moyenne de $2,6 \pm 1,7$ mg/j (0,25 – 9), a permis l'amélioration de l'hyperactivité, de l'inattention, de l'insomnie et des tics chez 80 sujets souffrant de TSA, d'âge moyen $7,7 \pm 3,5$ ans (3-18) dans une étude ouverte (Posey et al, 2004). La plupart des patients n'avait pas répondu préalablement au méthylphénidate ou ne l'avait pas toléré et ceux sans déficience intellectuelle montraient les meilleurs taux de réponse. Une étude de faible échantillon (n=11), croisé, contre placebo, en double aveugle, chez des enfants avec TSA a montré une amélioration significative au sous-score « hyperactivité » de l'ABC (Handen et al, 2008). Néanmoins, plusieurs effets secondaires dont une sédation et un regain d'irritabilité étaient rapportés. Plus récemment, une étude randomisée sur 62 jeunes autistes a montré que la guanfacine à libération prolongée était efficace pour diminuer l'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention et était généralement bien tolérée (Scahill et al, 2015). Une analyse des critères de jugement secondaires notait également une amélioration des troubles oppositionnels et des comportements répétitifs (Politte et al, 2018).

Le nombre d'études montrant un intérêt des alpha-2 adrénergiques et notamment la guanfacine pour réduire les symptômes d'inattention/d'hyperactivité chez des enfants avec TSA est donc croissant. Pour autant, la HAS, en mai 2017, place l'utilisation de l'Intuniv® (guanfacine) en dernier recours dans le TDAH et notamment du fait d'effets secondaires préoccupants tels que la sédation, l'hypotension artérielle, la bradycardie, une prise de poids et la survenue d'idées suicidaires (HAS). Des essais sur de plus grands échantillons et à plus long terme semblent donc nécessaires avant de généraliser leur emploi dans le TDAH associé au TSA.

Les études concernant l'utilisation de propranolol, antagoniste des récepteurs β , chez des patients avec TSA sont au nombre de 16 dont 8 essais cliniques qui ont montré une amélioration significative des performances cognitives (résolution de problèmes verbaux, compétences sociales et conversationnelles) et leurs corrélats neuronaux (amélioration de la connectivité fonctionnelle dans les zones du langage) (Sagar-Ouriaghi et al, 2018). Les 8 autres rapports de cas suggéraient une amélioration de la dysrégulation émotionnelle et comportementale, l'anxiété, l'hétéro et auto-agressivité et des comportements hypersexuels (Sagar-Ouriaghi et al, 2018).

3. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs parmi lesquels les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont les plus fréquemment utilisés pour traiter l'humeur, l'anxiété et les comportements répétitifs chez les personnes avec TSA malgré le peu niveau de preuve chez les enfants autistes (William et al, 2013). De plus, ces derniers ont un risque augmenté d'avoir des effets secondaires comme une augmentation de leur hyperactivité, de leur impulsivité ou des insomnies (Luft et al, 2018).

Les études sur les antidépresseurs tricycliques portant sur de faibles échantillons de jeunes autistes ont montré des résultats contradictoires et beaucoup d'effets secondaires (Hurwitz et al, 2012).

La fluoxétine a montré une diminution des comportements répétitifs dans une petite étude chez des adultes avec TSA (Hollander et al, 2012) et chez des adolescents (Hollander et al, 2005) alors que ces résultats n'ont pas été répliqués dans une large population d'enfants autistes (Autism Speaks Announces, 2012). On observe les mêmes résultats pour la fluvoxamine : amélioration des pensées obsessionnelles, des comportements inadaptés et de l'agressivité dans un étude contrôlée chez 30 adultes avec TSA (McDougle et al, 1996) mais pas chez 18 enfants avec TSA (Martin et al, 2003). De même, une grande étude contrôlée contre placebo sur le citalopram n'a pas montré d'efficacité sur les comportements répétitifs chez de jeunes autistes alors qu'une grande partie d'entre eux montrait une hyperactivité accrue (King et al, 2009). Il existe certainement un impact de la maturité du système sérotoninergique sur la réponse aux ISRS expliquant une meilleure réponse et tolérance chez les adultes avec TSA (Lamy et al, 2018). On peut noter également que les ISRS n'ont pas été évalués dans l'indication de l'anxiété et de la dépression chez les personnes avec TSA dans des études RDBPC.

La buspirone et la mirtazapine peuvent se révéler des alternatives à la prescription des ISRS pour améliorer l'anxiété et l'irritabilité fréquemment observées chez les TSA. Une petite étude en ouvert portant sur 26 jeunes adultes avec TSA a montré une légère amélioration à la CGI après un traitement par mirtazapine (antagoniste alpha 2, inhibiteur de la recapture de la sérotonine à faible dose et de la noradrénaline à forte dose) (Posey et al, 2001). Elle peut également se révéler efficace en cas de troubles du sommeil (Politte et al, 2014). Quant à la buspirone, un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT-1A, elle a montré une certaine efficacité sur l'anxiété, l'irritabilité et l'hyperactivité dans quelques rapports de cas et dans une étude ouverte portant sur 22 patients avec TSA, avec un profil de tolérance bien meilleur que les ISRS (Buitelaar et al 1998). Et enfin,

dans une grande étude RDBPC plus récente, la buspirone à faible dose (2,5 mg) améliorait significativement les comportements répétitifs et restreints de jeunes enfants avec TSA alors qu'elle n'améliorait pas le score global à l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) (Chugani et al, 2016).

4. Les traitements antiépileptiques et thymorégulateurs

Les données de la littérature sur l'efficacité des traitements antiépileptiques sur l'agressivité et l'irritabilité des enfants avec TSA sont contradictoires. Alors que des études sur de faibles échantillons avaient montré des résultats prometteurs du valproate pour traiter les comportements répétitifs (Hollander et al, 2006) ou l'irritabilité (Hollander et al, 2010), une étude RDBPC sur 30 jeunes TSA avec des comportements agressifs ne retrouvait pas de bénéfice d'un traitement pas valproate (Hellings et al, 2005). De plus, les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés incluaient une prise de poids, des rashes cutanés, une sédation et une hyperammoniémie (Hollander et al, 2006 et 2010).

Les données d'études RDBPC ne montrent pas d'efficacité de la lamotrigine et du levetiracetam sur l'irritabilité ou le fonctionnement global d'enfants avec TSA (Belsito et al, 2001 ; Wasserman et al, 2006). Aucune étude RDBPC n'a pas été menée pour l'oxcarbazepine, le topiramate ou le lithium. Une étude préliminaire chez des enfants avec TSA et un possible trouble de l'humeur comorbide a pu suggérer une efficacité du lithium sur les symptômes de manie ou d'hypomanie mais cet effet s'accompagnait d'effets secondaires chez presque 50% des participants (Siegel et al, 2014).

5. Les anxiolytiques

Aucune donnée publiée n'existe sur l'efficacité des benzodiazépines dans l'autisme en dehors de rapports de cas chez des patients avec autisme et catatonie (Mazzone et al, 2014).

Akhondzadeh et al. (2004) ont mené une étude contrôlée en double aveugle chez 40 enfants âgés de 3 à 11 ans, recevant soit de l'halopéridol associé à un placebo, soit de l'halopéridol associé à de la cyprohéptadine. Après 8 semaines de traitement, les scores à la CARS et à l'ABC étaient significativement supérieurs dans le groupe traité par cyprohéptadine, ce qui laisse suggérer une efficacité quand associée à un antipsychotique.

6. Les agents glutamatergiques et GABA(gamma-aminobutyrique acide)ergiques

Les modèles neurobiologiques du TSA font l'hypothèse d'un déséquilibre entre le système exciteur (glutamate) et le système inhibiteur (GABA) dans la survenue du trouble (Purcell et al, 2001). Il y a donc un intérêt croissant pour les molécules agissant sur les récepteurs glutamatergiques (et en particulier les récepteurs NMDA, N-méthyl-D-aspartate) et les récepteurs GABA.

La N-acétylcystéine (NAC), un modulateur NMDA avec des propriétés antioxydantes, a été étudiée chez des enfants avec TSA. Bien qu'une petite étude RDBPC montrait une efficacité significative du NAC sur l'irritabilité d'enfants autistes (Hardan et al, 2012), des études RDBPC plus récentes et plus importantes n'ont pas montré de supériorité du NAC par rapport au placebo sur les difficultés sociales, les comportements répétitifs et restreints et le fonctionnement global dans cette même population (Dean et al, 2016 ; Wink et al, 2016). De même, la D-cycloserine, un agoniste partiel des récepteurs NMDA, n'apportait pas de bénéfice, comparativement au placebo, sur le fonctionnement social mesuré par la SRS (Social Responsiveness Scale) d'enfants avec TSA participant à un groupe d'habilités sociales (Minshawi et al, 2016).

Une grande étude RDBPC menée chez des enfants autistes a montré un profil de tolérance favorable de la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, sans mettre en évidence d'effet significatif de la mémantine par rapport au placebo sur leur fonctionnement social (Aman et al, 2017). Un autre antagoniste des récepteurs NMDA, l'amantadine, a permis une amélioration significative de l'hyperactivité mais pas de l'irritabilité chez des enfants et adolescents autistes (King et al, 2001). Enfin,

une étude pilote sur la kétamine, en double aveugle, contrôlée contre placebo est actuellement en cours chez des adolescents et jeunes adultes avec TSA pour traiter leur déficit social (NCT02611921).

De façon intéressante, des essais RDBPC ont montré un effet positif sur l'irritabilité, comparativement au placebo, de la risperidone associée avec de la mémantine (Ghaleiha et al, 2013a), de la riluzole (un antagoniste du glutamate) (Ghaleiha et al, 2013b), de la NAC (Ghanizadeh et al, 2014) et de l'amantadine (Mohammadi et al, 2013). Ces données suggèrent que les agents glutamatergiques pourraient apporter un bénéfice pour traiter l'irritabilité des enfants avec TSA quand associés à la risperidone.

L'arbaclofène, un agoniste sélectif des récepteurs GABA_B, n'a pas montré d'amélioration sur le retrait social dans une récente phase II portant sur 150 sujets autistes âgés de 5 à 21 ans (Veenstra-vanderWeele et al, 2016) mais une analyse des critères de jugements secondaires révèle une amélioration significative du fonctionnement global évalué par les cliniciens. Cet effet négatif sur le retrait social est également retrouvé dans deux grandes études de phase III portant sur des sujets de tout âge avec un syndrome de l'X fragile (presque 2/3 des sujets avec un TSA comorbide), avec un profil de tolérance assez médiocre (Berry-Kravis et al, 2017).

Pour finir, la bumétanide, un modulateur de la voie GABA_Aergique, s'est montrée supérieure au placebo pour améliorer les symptômes du TSA mesurés par la CARS (Childhood Autism Rating Scale), la SRS et la CGI-I chez des enfants et adolescents dans deux essais RDBPC de phase II (Lemonnier et al, 2012 et 2017). Les effets secondaires de la bumétanide comprenant une hypokaliémie, une polyurie, une déshydratation, une asthénie et une perte d'appétit, les auteurs concluent que la dose de 1mg deux fois par jour représente le meilleur compromis entre efficacité et tolérance.

7. Les molécules cholinergiques

En raison des rôles joués par les récepteurs de l'acétylcholine, et notamment des récepteurs de l'acétylcholine nicotiques, dans les processus attentionnels, cognitifs et mnésiques, certains auteurs ont étudié les molécules cholinergiques dans le TSA (Perry et al, 2001 ; Deutsch et al, 2010). Le récepteur de l'acétylcholine alpha7 nicotinique est situé à la surface des neurones inhibiteurs de l'acide gamma-aminobutyrique, une stimulation sélective de ce récepteur pourrait ainsi favoriser la libération de l'acide gamma-aminobutyrique et restaurerait le tonus inhibiteur. Le donepezil (inhibiteur de la cholinestérase) a pourtant donné des résultats contradictoires chez des enfants avec TSA. Une petite étude PDBPC rapporte un effet significatif du donepezil sur la CARS et la qualité du

langage expressif et réceptif (Chez et al, 2003) mais aucun effet n'est retrouvé sur les fonctions exécutives (Handen et al, 2011). D'autres études sur le donepezil dans l'autisme sont donc nécessaires pour établir son efficacité et sa tolérance.

8. Les antagonistes opioïdes

Des anomalies du système opioïde ont été documentées chez les personnes avec TSA et mises en lien avec des comportements auto-agressifs (Sandman et Kemp, 2011). La naltrexone, un antagoniste opioïde, a été étudié dans plusieurs essais RDBPC dans l'autisme. La première étude, réalisée chez 4 enfants âgés de 4 à 19 ans, montrait chez 3 d'entre eux une réduction de plus de 30% de leurs comportements auto-agressifs (Leboyer et al, 1994). Campbell et al, dans un autre essai RDBPC sur 41 enfants avec TSA, ne montraient pas d'efficacité de la naltrexone comparativement au placebo sur les comportements auto-agressifs évalués par l'ARS (Aggression Rating Scale) mais notaient une diminution significative de l'hyperactivité (Campbell et al, 1993). Un autre essai RDBPC, toujours chez des enfants avec TSA, ne montrait pas d'efficacité de la naltrexone sur les difficultés communicationnelles des enfants (Feldman et al, 1999). Enfin, dans une review récente, Roy et al concluent à un effet probablement positif de la naltrexone sur l'hyperactivité des enfants avec TSA mais pas les autres symptômes clés (Roy et al, 2015). Et les études sur l'efficacité de la naltrexone dans les comportements auto-agressifs n'atteignent pas de puissance suffisante pour montrer une différence significative comparativement au placebo (Gormez et al, 2014).

9. L'ocytocine

L'ocytocine est un neuropeptide impliqué dans différentes tâches sociales comme l'attachement, la sexualité, le comportement maternel et l'agressivité, et qui pourrait améliorer les interactions sociales chez les personnes avec TSA (Preti et al, 2014). Un essai randomisé en croisé des de jeunes enfants autistes âgés de 3 à 8 ans a montré que l'administration d'ocytocine intranasale conduisait à une amélioration de la réponse sociale des enfants face à leurs aidants (Yatawara et al, 2016). Chez les adultes avec TSA, l'ocytocine a aussi permis une réduction des comportements répétitifs (Hollander et al, 2003) et des comportement sociaux et affectifs plus appropriés (Andari et al, 2010). D'autres études se sont révélées plus équivoques (Dadds et al, 2014, Anagnostou et al, 2012), ce qui pose la question des facteurs pouvant influencer la réponse à l'ocytocine. Pour certains auteurs, les sujets avec un niveau

sanguin d'ocytocine initial bas seraient ceux qui bénéficieraient le plus de l'effet thérapeutique (Parker et al, 2017).

10. Les traitements alternatifs

La supplémentation en acide gras oméga 3 et les régimes sans gluten ou sans caséine n'ont pas montré d'effet significatif dans les TSA (James et al, 2011 ; Mari-Bauset et al, 2014). Le sulforaphane, une substance extraite des pousses de brocoli dotée de propriétés antioxydantes, a montré une efficacité supérieure au placebo sur l'irritabilité, l'atonie, la communication sociale et le fonctionnement global de personnes avec TSA âgés de 13 à 27 ans (Singh et al, 2014). La vitamine D3 (Saad et al, 2016) et l'acide folique (Frye et al, 2018) se sont également révélés supérieurs au placebo pour améliorer la communication, l'hyperactivité et l'irritabilité chez des enfants avec TSA.

Enfin, la mélatonine est le traitement alternatif pour lequel le niveau de preuve d'efficacité est le meilleur. De nombreuses études RDBPC chez les enfants autistes rapportent que la mélatonine est bien tolérée et améliore significativement la durée totale du sommeil ainsi que la durée de l'endormissement comparativement au placebo (Gringras et al, 2017). Son effet serait encore supérieur quand associé à une thérapie cognitivo-comportementale (Cortesi et al, 2012).

Conclusion

Les patients avec TSA reçoivent pour la moitié d'entre eux des traitements pharmacologiques. Il n'existe pas pour autant, à l'heure actuelle, de molécules ayant fait la preuve de leur efficacité dans les symptômes clés de l'autisme tels que les difficultés de communication, d'interactions sociales ou les comportements répétitifs. De plus, la plupart des données sur l'efficacité des traitements dans les TSA concerne des populations pédiatriques, et moins souvent les adultes. Seules la risperidone et l'aripiprazole sont approuvées par la FDA pour traiter l'irritabilité et l'agressivité associées à l'autisme. Il existe un certain nombre de données qui montrent l'efficacité d'autres antipsychotiques de seconde génération comme la ziprasidone, l'olanzapine, la paliperidone et la clozapine pour réduire les comportements agressifs. Seule la lurasidone n'a pas montré d'efficacité clinique. Les antipsychotiques de seconde génération sont pourvoyeurs d'effets métaboliques qui requièrent un monitoring tout au long du traitement. Les traitements du TDAH comme le méthylphénidate, la clonidine ou la guanfacine apparaissent pouvoir être une option pour traiter l'hyperactivité des jeunes autistes avec TDAH associé. Néanmoins, les effets secondaires apparaissent fréquents et leur efficacité moindre comparé

à des enfants sans TSA. Peu de bénéfices sont également apportés par les ISRS pour traiter les comportements répétitifs des enfants avec TSA, avec un risque augmenté d'hyperactivation et de majoration des comportements agressifs. Les ISRS semblent avoir davantage leur place chez les adultes avec TSA, même s'ils n'ont pas été évalués dans l'indication de l'anxiété ni de la dépression. La buspirone montre quant à elle des résultats prometteurs pour traiter les comportements répétitifs chez les enfants avec TSA mais aurait besoin d'être étudiée sur de plus grands échantillons. Pour ce qui est de l'ocytocine et des molécules glutamatergiques et GABAergiques, elles ont le potentiel pour cibler les symptômes clés de l'autisme mais montrent pour l'instant des résultats mitigés. Les traitements alternatifs, même si controversés, ont l'avantage de ne pas entraîner d'effets secondaires et montrent des résultats encourageants sur l'insomnie, la réactivité et l'irritabilité. Enfin, les TSA étant un trouble présent tout au long de la vie, les mesures pharmacologiques doivent bien évidemment s'intégrer dans une approche multidisciplinaire incluant les mesures éducatives, comportementales et occupationnelles.

Bibliographie :

1. Akhondzadeh S, Erfani S, Mohammadi MR *et al.* Cyproheptadine in the treatment of autistic disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004;29(2):145-150.
2. Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ *et al.* Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(6):869-84.
3. Aman MG, Findling RL, Hardan AY *et al.* Safety and efficacy of memantine in children with autism: randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:403-12.
4. Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W *et al.* Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Mol Autism* 2012;3(1):16.
5. Andari E, Duhamel J, Zalla T *et al.* Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2010;107(9):4389-94.
6. Anderson LT, Campbell M, Grega DM *et al.* Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141(10):1195-1202.
7. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT *et al.* Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol. Psychiatry* 2007;61(4):545-550.
8. Armand-Banger S, Poisson N, Gaudoneix-Taïeb M *et al.* Les traitements psychotropes prescrits dans un établissement public de santé mentale accueillant des personnes atteintes d'autisme et des polyhandicapés. *Encéphale* 2009; 35: 370-376.
9. Arnold LE, Ober N, Aman MG, et al. A 1.5 years follow-up of parent training and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and noncompliant/disruptive behaviour in autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:322-30.
10. Autism Speaks Announces Results Reported for the Study of Fluoxetine in Autism (SOFIA) | Press Release | Autism Speaks 2012.
11. Baghdali A, Gonnier V, Valancogne F *et al.* Etude descriptive de l'utilisation de psychotropes chez les personnes autistes de 20 à 35 ans en institution du Languedoc-Roussillon. *Encéphale* 2005;31:302-308
12. Beherec L, Lambrey S, Quilici G *et al.* Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:341-344.
13. Belsito KM, Law PA, Landa RJ *et al.* Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001;31(2):175-81.
14. Berry-Kravis E, hagerman R, Visootsak J *et al.* Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodevel Disorders* 2017;9:3.
15. Campbell M, Anderson LT, Meier M *et al.* A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1978;17:640-655.

16. Campbell M, Anderson LT, Small AM *et al.* Naltrexone in autistic children: behavioral symptoms and attentional learning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(6):1283-1291.
17. Campbell M, Armenteros JL, Malone RP *et al.* Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):835-843.
18. Chen NC, Bedair HS, McKay B *et al.* Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62(6):479-480.
19. Chez MG, Buchanan TM, Becker M *et al.* Donepezil hydrochloride: a double-blind study in autistic children. *J Pediatr Neurol* 2003;01:083-8.
20. Chugani DC, Chugani HT, Wiznitzer M *et al.* Efficacy of low-dose buspirone for restricted and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder: a randomized trial. *J Pediatr* 2016;170:45-53.
21. Cohen SA, Fitzgerald BJ, Khan SR *et al.* The effect of a switch to ziprasidone in an adult population with autistic disorder: chart review of naturalistic, open-label treatment. *J Clin Psychiatry* 2004 ;65:110-3.
22. Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ *et al.* A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2004 ;65 :1531-6.
23. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T *et al.* Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioral therapy for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2012;21:700-9.
24. Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A *et al.* Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2014;44(3):521-31.
25. Dean OM, Gray KM, Villagonzalo K *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;51:241-9.
26. Deutsch SI, Urbano MR, Neumann SA *et al.* Cholinergic abnormalities in autism. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:114-20.
27. Duggal HS. Ziprasidone for maladaptive behaviour and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:261-3.
28. Farmer C, Thurm A, Grant P. Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: current status of the research. *Drugs* 2013;73:303-314.
29. Feldman HM, Kolmen BK, Gonzaga AM. Naltrexone and communication skills in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38 :587-593.
30. Fido A, Al-Saad S. Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism : an open-label trial in Kuwait. *Med Princ Pract* 2008;17:415-8.
31. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:287-94.
32. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves the first drug to treat irritability associated with autism, risperdal, 2006.

<http://www.fda.gov/NewEvents/newsroom/pressAnnouncements/2006/ucm108759.htm> (Accessed 26 february 2016).

33. Frye RE, Slattery J, Delhey L *et al.* Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:247-56.
34. Ghaleiha A, Asadabadi M, Mohammadi M *et al.* Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychoph* 2013a;16:783-9.
35. Ghaleiha A, Mohammadi E, Mohammadi M *et al.* Riluzole as an adjunctive therapy to risperidone for the treatment of irritability in children with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pediatr Drugs* 2013b;15:505-14.
36. Ghanizadeh A *et al.* Moghimi-Sarani E. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:196.
37. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L *et al.* Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in pre-schoolers with developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:329-39.
38. Gobbi G, Pulvirenti L. Long-term treatment with clozapine in an adult with autistic disorder accompanied by aggressive behaviour. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(4):340-341.
39. Goel R, Hong JS, Findling RL *et al.* An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* 2018;30(1):78-95.
40. Goforth HW, Rao MS. Improvement in behaviour and attention in an autistic patient treated with ziprasidone. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:775-6.
41. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 1999;34:216-9.
42. Gormez A, Rana F, Varghese S. Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities: Abridged republication of a Cochrane systematic review. *J Psychopharmacol* 2014;28(7):624-32.
43. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B *et al.* Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:180-7.
44. Gringras P, Nir T, Breddy J *et al.* efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:948-57.
45. Gunes H, Tanidir C, Erdogan A. Effective use of aripiprazole augmentation in a clozapine-treated adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:727-8.
46. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30(3):245-55.

47. Handen BL, Johnson CR, McAuliffe-Bellin S *et al.* Safety and efficacy of donepezil in children and adolescents with autism: neuropsychological measures. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:43-50.
48. Handel BL, Sahl R, Hardan AY. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008;29(4):303-8.
49. Hardan AY, Fung LK, Libove RA *et al.* A randomized controlled pilot trial of oral n-acetylcysteine in children with autism. *Biological Psychiatry* 2012;71:956-61.
50. Hardan AY, Jou RJ, Handen BL. Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2005;35:387-91.
51. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB *et al.* Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:194-9.
52. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB *et al.* A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:733-41.
53. Haute Autorité de Santé. INTUNIV (guanfacine), agoniste alpha-adrenergique. 4 octobre 2017 <https://www.has-sante.fr/.../intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique>
54. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health* 2007;43(1-2):19-24.
55. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):682-92.
56. Hollander E, Chaplin W, Soorya L *et al.* Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:990-8.
57. Hollander E, Novotny S, Hanratty M *et al.* oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(1):193-8.
58. Hollander E, Phillips A, Chaplin W *et al.* A placebo-controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(3):582-9.
59. Hollander E, Soorya L, Chaplin W *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry* 2012;169(3):292-9.
60. Hollander E, Soorya L, Wasserman S *et al.* Divalproex sodium vs placebo in the treatment of repetitive behaviors in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychoph* 2006;9:2009-13.
61. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN *et al.* A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16(5):541-8.
62. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P *et al.* Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev* 2012;3:CD008372.

63. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11):CD007992.
64. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE *et al.* Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(5):322-7.
65. Jobski K, Höfer J, Hoffman F *et al.* Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:8-28.
66. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M *et al.* Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:455-60.
67. King BH, Hollander E, Sikich L *et al.* Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high level of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(6):583-90.
68. King BH, Wright DM, Handen BL *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:658-65.
69. Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M *et al.* Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2010; 20(1): 79-80.
70. Lamy M, Erickson CA. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Curr Prob Pediatr Adolesc health Care* 2018 ;48 :250-64.
71. Leboyer M, Bouvard MP, Launay JM *et al.* Brief report: a double-blind study of Naltrexone in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 1994; 24(2):309-19.
72. Lemonnier E, Degrez C, Phelep M *et al.* A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry* 2012;2:e202.
73. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S *et al.* Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1124.
74. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009;375 (9701):1627-38.
75. Loebel A, Brams M, Goldman RS *et al.* Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorders. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1153-63.
76. Luft MJ, Lamy L, Delbello MP *et al.* Antidepressant-induced activation in children and adolescents: risk, recognition and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2018;48(2):50-62.
77. Malone RP, Cater J, Sheikh RM *et al.* Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(8):887-94.
78. Malone RP, Delaney MA, Hyman SB *et al.* Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:779-90.
79. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS *et al.* Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:140-7.

80. Marcus RN, Owen R, Kamen L *et al.* A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48(11):1110-9.
81. Marcus RN, Owen R, Manos G *et al.* Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicentre study. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1270-6.
82. Mari-Bauset S, Zazpe I, Mari-Sanchis A *et al.* Evidence of the gluten-free and casein-free diet in autism spectrum disorders: a systematic review. *J Child Neurol* 2014;29(12):1718-27.
83. Martin A, Koenig K, Anderson GM *et al.* Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 2003;33(3):77-85.
84. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9:99-107.
85. Mazzone L, Postorino V, Valeri G *et al.* Catatonia in patients with autism: prevalence and management. *CNS Drugs* 2014;28(3):205-15.
86. McCracken JT, McGough J, Shah B *et al.* Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N. Engl. J. Med* 2002 ;347(5):314-21.
87. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(7):633-41.
88. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(11):1001-8.
89. McDougle CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:921-7.
90. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N *et al.* A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127:e1312-21.
91. Ming X, Gordon E, Kang N *et al.* Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2008;30(7):454-60.
92. Minshawi NF, Wink LK, Shaffer R *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of d-cycloserine for the enhancement of social skills training in autism spectrum disorders. *Mol Autism* 2016;7:2.
93. Mohammadi M, Yadegari N, Hassanzadeh E *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus amantadine in children with autism. *Clin Neuropharmacology* 2013;36:179-84.
94. Nagaraj R, Singhi P, Malhi P. Risperidone in children with autism, placebo-controlled, double-blind study. *J Child Neurol* 2006;21:450-5.
95. Owen R, Sikich L, Marcus RN *et al.* Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124(6):1533-40.

96. Parker KJ, Oztan O, Libove RA *et al.* Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(30):8119-24.
97. Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM *et al.* Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry* 2001;158:1058-66.
98. Politte LC, Charles AH, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Har Rev Psychiatry* 2014;22(2):76-92.
99. Politte LC, Scahill L, Figueroa J *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacol* 2018;43(8):1772-8.
100. Posey DJ, Puntney JI, Sasher TM *et al.* Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):233-41.
101. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE *et al.* A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11(3):276-77.
102. Potenza MN, Holmes JP, Kanes SJ *et al.* Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:37-44.
103. Preti A, Melis M, Siddi S *et al.* Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24(2):54-68.
104. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW *et al.* Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001;57:1618-28.
105. Quintana H, Birmaher B, Stedje D *et al.* Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 1995;25(3):283-94.
106. Rothärmel M, Szymoniak F, Pollet C *et al.* Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38(6):577-81.
107. Roy A, Roy M, Deb S *et al.* Are opioid antagonists effective in attenuating the core symptoms of autism spectrum conditions in children: a systematic review. *J Intellect Disabil Res* 2015;59(4) :293-306.
108. RUPP. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005 ;62(11):1266-74.
109. Saad K, Eltayeb AA, Mohamad IL *et al.* A randomized placebo-controlled trial of digestive enzymes in children with autism spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015;13:188-93.
110. Sagar-Ouriaghli I, Lievesley K, Santosh PJ. Propranolol for treating emotional, behavioural, autonomic dysregulation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Psychopharmacol* 2018;32(6):641-53.
111. Sandman CA et Kemp AS. Opioid antagonists may reverse endogenous opiate “dependence” in the treatment of self-injurious behaviour. *Pharmaceuticals* 2011;4:366-81.
112. Scahill L, McCracken JT, King BH *et al.* Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2015;172(12):1197-206.

113. Shea S, Turgay A, Carroll A *et al.* Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004;114(5):634-41.
114. Siegel M, Beresford CA, Bunker *et al.* Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24(7):399-402.
115. Simonoff E, Pickles A, Charman T *et al.* Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:921-9.
116. Singh K, Connors SL, Macklin EA *et al.* Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:1555-5.
117. Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis M *et al.* Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(11):1137-44.
118. Veenstra-Vanderweele J, Cook EH, King BH *et al.* Arbaclofen in children and adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology* 2016;42:1390-8.
119. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF *et al.* Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):363-7.
120. Williams K, Brignell A, Randall M *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004677.
121. Wink LK, Adams R, Wang Z *et al.* A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetyl-cysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2016;7:26.
122. Yalcin O, Kaymak G, Erdogan A *et al.* A retrospective investigation of clozapine treatment in autistic and nonautistic children and adolescents in an inpatient clinic in Turkey. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:815-21.
123. Yatawara CJ, Einfeld SL, Hicki IB *et al.* The effect of oxytocin nasal spray on social interaction deficits observed in young children with autism: a randomized clinical crossover trial. *Mol Psychiatry* 2016;21(9):1225-31.
124. Zuddas A, Ledda MG, Fratta A *et al.* Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153(5):738.

Tableau synthétisant les molécules pouvant être utilisées chez les personnes avec TSA en fonction de leur âge et des symptômes cibles :

Symptômes cibles	Enfants/Adolescents avec TSA			Adultes avec TSA		
	Molécule	Niveau de preuve	Effets secondaires	Molécule	Niveau de preuve	Effets secondaires
Symptômes stéréotypés, répétitifs	<i>Risperidone</i> (0,5 à 4,5mg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Prise de poids, sédation	<i>Fluoxétine</i> (60mg/jour)	Modéré (RDBPCT n=37)	Rien de notable
	<i>Aripiprazole</i> (2 à 15mg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Sédation, prise de poids, symptômes extrapyramidaux	<i>Fluvoxamine</i> (300mg/jour)	Modéré (RDBPCT n =30)	Rien de notable
	<i>Halopéridol</i> (0,5 à 3mg/jour) <i>Buspiron</i> e faible dose (2,5mg/jour)	Modéré (3 RDBPCT de n=40 environ) Modéré (1 RDBPCT n=166)	Symptômes extrapyramidaux Rien de notable	<i>Oxytocine</i> (perfusion)	Faible (RDBPCT n=15)	Rien de notable
Agressivité-Irritabilité	<i>Risperidone</i> (0,5 à 4,5mg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Prise de poids, sédation	<i>Risperidone</i> (3mg/jour en moyenne)	Modéré (RDBPCT n=31)	Prise de poids, sédation
	<i>Aripiprazole</i> (2 à 15mg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Sédation, prise de poids, symptômes extra-pyramidaux	<i>Clozapine</i> (350mg/jour)	Faible (quelques rapports de cas), à réserver aux patients résistants	Prise de poids, sédation, constipation, énurésie, hypersialorrhée
Hyperactivité et impulsivité	<i>Méthylphénidate</i> (7,5 à 50mg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Retrait social, irritabilité, insomnies, stéréotypies, éléments psychotiques	Pas de donnée		
	<i>Atomoxétine</i> (1,2 mg/kg/jour)	Elevé (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Anorexie, insomnies			
	<i>Guanfacine</i> (1 à 4mg/jour)	Modéré (2 RDBPCT de taille modérée)	Sédation, anorexie			
Troubles du sommeil	<i>Mélatonine</i> (3mg/jour en moyenne)	Elevée (plusieurs RDBPCT de grandes tailles)	Somnolence	Pas de donnée		
Difficultés sociales	<i>Bumétanide</i> (1mg/jour)	Modéré (2 RDBPCT, n=60 et 88)	Hypokaliémie, polyurie, déshydratation, anorexie	<i>Sulforaphane</i> (50 à 150 micromol/jour)	Modéré (1 RDBPCT n=44)	Prise de poids

Légende : RDBPCT, randomized double blind placebo controlled trial

ANNEXE 7 : L'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-21)

THE HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION

(to be administered by a health care professional)

Patient's Name _____

Date of Assessment _____

To rate the severity of depression in patients who are already diagnosed as depressed, administer this questionnaire. The higher the score, the more severe the depression.

For each item, write the correct number on the line next to the item. (Only one response per item)

- _____ **1. DEPRESSED MOOD** (Sadness, hopeless, helpless, worthless)
- 0= Absent
 - 1= These feeling states indicated only on questioning
 - 2= These feeling states spontaneously reported verbally
 - 3= Communicates feeling states non-verbally—i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep
 - 4= Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication
- _____ **2. FEELINGS OF GUILT**
- 0= Absent
 - 1= Self reproach, feels he has let people down
 - 2= Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds
 - 3= Present illness is a punishment. Delusions of guilt
 - 4= Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations
- _____ **3. SUICIDE**
- 0= Absent
 - 1= Feels life is not worth living
 - 2= Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self
 - 3= Suicidal ideas or gesture
 - 4= Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)
- _____ **4. INSOMNIA EARLY**
- 0= No difficulty falling asleep
 - 1= Complains of occasional difficulty falling asleep—i.e., more than 1/2 hour
 - 2= Complains of nightly difficulty falling asleep
- _____ **5. INSOMNIA MIDDLE**
- 0= No difficulty
 - 1= Patient complains of being restless and disturbed during the night
 - 2= Waking during the night—any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding)

6. **INSOMNIA LATE**

- _____ 0= No difficulty
1= Waking in early hours of the morning but goes back to sleep
2= Unable to fall asleep again if he gets out of bed

7. **WORK AND ACTIVITIES**

- _____ 0= No difficulty
1= Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities; work or hobbies
2= Loss of interest in activity; hobbies or work—either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or activities)
3= Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity
4= Stopped working because of present illness

8. **RETARDATION: PSYCHOMOTOR** (Slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)

- _____ 0= Normal speech and thought
1= Slight retardation at interview
2= Obvious retardation at interview
3= Interview difficult
4= Complete stupor

9. **AGITATION**

- _____ 0= None
1= Fidgetiness
2= Playing with hands, hair, etc.
3= Moving about, can't sit still
4= Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips

10. **ANXIETY (PSYCHOLOGICAL)**

- _____ 0= No difficulty
1= Subjective tension and irritability
2= Worrying about minor matters
3= Apprehensive attitude apparent in face or speech
4= Fears expressed without questioning

11. **ANXIETY SOMATIC:** Physiological concomitants of anxiety, (i.e., effects of autonomic overactivity, "butterflies," indigestion, stomach cramps, belching, diarrhea, palpitations, hyperventilation, paresthesia, sweating, flushing, tremor, headache, urinary frequency). Avoid asking about possible medication side effects (i.e., dry mouth, constipation)

- _____ 0= Absent
1= Mild
2= Moderate
3= Severe
4= Incapacitating

12. SOMATIC SYMPTOMS (GASTROINTESTINAL)

_____ 0= None

1= Loss of appetite but eating without encouragement from others. Food intake about normal

2= Difficulty eating without urging from others. Marked reduction of appetite and food intake

13. SOMATIC SYMPTOMS GENERAL

_____ 0= None

1= Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headache, muscle aches. Loss of energy and fatigability

2= Any clear-cut symptom rates 2

14. GENITAL SYMPTOMS (Symptoms such as: loss of libido; impaired sexual performance; menstrual disturbances)

_____ 0= Absent

1= Mild

2= Severe

15. HYPOCHONDRIASIS

_____ 0= Not present

1= Self-absorption (bodily)

2= Preoccupation with health

3= Frequent complaints, requests for help, etc.

4= Hypochondriacal delusions

16. LOSS OF WEIGHT

_____ A. When rating by history:

0= No weight loss

1= Probably weight loss associated with present illness

2= Definite (according to patient) weight loss

3= Not assessed

17. INSIGHT

_____ 0= Acknowledges being depressed and ill

1= Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.

2= Denies being ill at all

18. DIURNAL VARIATION

_____ A. Note whether symptoms are worse in morning or evening. If NO diurnal variation, mark none

0= No variation

1= Worse in A.M.

2= Worse in P.M.

_____ B. When present, mark the severity of the variation. Mark "None" if NO variation

0= None

1= Mild

2= Severe

19. DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION (Such as: Feelings of unreality; Nihilistic ideas)

- _____
- 0= Absent
 - 1= Mild
 - 2= Moderate
 - 3= Severe
 - 4= Incapacitating

20. PARANOID SYMPTOMS

- _____
- 0= None
 - 1= Suspicious
 - 2= Ideas of reference
 - 3= Delusions of reference and persecution

21. OBSESSIVE AND COMPULSIVE SYMPTOMS

- _____
- 0= Absent
 - 1= Mild
 - 2= Severe

Total Score _____

ANNEXE 8 : L'échelle des effets indésirables adaptée à la rTMS (U.K.U adaptée)

Numéro d'identification du patient / _____ /

Date de l'évaluation / __ / __ / ____ /

Nom de l'examineur / _____ /

Symptômes	Non évalué	Degré du symptôme				Imputabilité			Notifié aux autorités
		0	1	2	3	i	d	p	
1.Psychiques									
Difficultés de concentration									
Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue									
Somnolence, sédation									
Troubles de la mémoire									
Dépression									
Tension, agitation intérieure									
Durée du sommeil : Augmentation Diminution									
Augmentation de l'activité onirique									
Indifférence émotionnelle									
2.Neurologiques									
Tremblements									
Convulsions									
Paresthésies									
Céphalées : De tension Migraine Autres formes de céphalées									
3.Neurovégétatifs									
Nausées, vomissements									
Vertiges orthostatiques									
Palpitations, tachycardie									

i : improbable- d : pas exclu, possible-p : probable

1. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES

1.1. Difficultés de concentration

Difficultés à se concentrer, à rassembler ses idées ou à maintenir l'attention.

0 : Difficultés de concentration absentes ou doute.

- 1 : Le patient doit faire plus d'efforts que d'habitude pour rassembler ses idées, mais sans que cela le gêne apparemment.
- 2 : Les difficultés de concentration sont suffisamment prononcées pour qu'elles gênent le patient dans sa vie de tous les jours.
- 3 : Les difficultés de concentration du patient apparaissent clairement au cotateur au cours de l'entretien.

1.2. Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue.

Le patient ressent de la fatigue et un manque d'endurance. L'évaluation se fonde sur les affirmations du patient.

0 : Fatigue nulle ou doute.

- 1 : Le patient se fatigue plus facilement que d'habitude, mais ne doit pas se reposer plus que d'habitude au cours de la journée.
- 2 : Le patient doit se reposer de temps en temps au cours de la journée, à cause de sa fatigue.
- 3 : Il doit se reposer pendant la plus grande partie de la journée, à cause de la fatigue.

1.3. Somnolence, sédation (somnolence, sédation excessive)

Diminution de la capacité de demeurer éveillé au cours de la journée.

L'évaluation s'appuie sur les signes cliniques relevés au cours de l'entretien.

0 : Somnolence absente ou doute.

- 1 : Légèrement somnolent/assoupi d'après l'expression du visage et de l'élocution.
- 2 : Somnolent / assoupi de façon plus marquée. Le patient bâille et tend à s'assoupir lorsque la conversation marque une pause.
- 3 : Difficultés à maintenir le patient éveillé ou à le réveiller.

1.4. Troubles de la mémoire

Diminution de la fonction mnésique. L'évaluation doit être indépendante des difficultés de concentration.

0 : Troubles de la mémoire nuls ou doute.

- 1 : Sentiment léger subjectif de baisse de la mémoire par rapport à l'état habituel du patient, mais sans conséquences gênantes.
- 2 : L'affaiblissement de la mémoire gêne le patient et/ou on en observe des signes légers au cours de l'entretien.
- 3 : Au cours de l'entretien, le patient montre des signes évidents de perte de mémoire (signe clinique).

1.5. Dépression

Expressions à la fois verbales et non verbales indiquant que le patient ressent de la tristesse, de la dépression, de la mélancolie, du désespoir, un sentiment d'incapacité, avec éventuellement des tendances suicidaires.

0 : Humeur neutre ou euphorique

1 : L'humeur du patient est légèrement plus déprimée et triste que d'habitude, mais le patient trouve toujours que la vie vaut la peine d'être vécue.

2 : L'humeur du patient est nettement déprimée et il peut exister des expressions non verbales de désespoir et/ou de souhaits de mort, mais le patient n'élabore guère de plans définis de suicide.

3 : Les expressions verbales et non verbales de désespoir et de tristesse du patient sont importantes et/ou il y a toute probabilité que le patient envisage de se suicider.

1.6. Tension, agitation intérieure.

Impossibilité de se détendre, impatience nerveuse.

0 : Tension/impatience nerveuse absente ou doute.

1 : Le patient indique qu'il est légèrement tendu et agité, mais sans que ceci gêne son fonctionnement.

2 : Tension et agitation internes considérables sans qu'elles soient suffisamment intenses ou constantes pour influencer de façon marquée la vie quotidienne du patient.

3 : Le patient ressent une tension ou une impatience tellement importante que sa vie de tous les jours s'en ressent nettement.

1.7. Durée du sommeil

Augmentation de la durée de sommeil.

Il s'agit d'une augmentation de la durée du sommeil. L'évaluation doit se fonder sur la moyenne du temps de sommeil des trois dernières nuits par rapport à l'état habituel du patient avant sa maladie.

0 : Augmentation nulle de la durée du sommeil ou doute

1 : Dort jusqu'à deux heures de plus que d'habitude

2 : Dort jusqu'à trois heures de plus que d'habitude

3 : Dort plus de trois heures de plus que d'habitude

Diminution de la durée du sommeil.

Il s'agit d'une diminution de la durée du sommeil. L'évaluation doit se fonder sur la moyenne du temps de sommeil des trois dernières nuits par rapport à l'état habituel du patient avant sa maladie.

0 : Diminution nulle de la durée du sommeil ou doute.

1 : Dort jusqu'à deux heures de moins que d'habitude.

2 : Dort jusqu'à trois heures de moins que d'habitude.

3 : Dort plus de trois heures de moins que d'habitude.

1.8. Augmentation de l'activité onirique.

L'évaluation se fait indépendamment des contenus oniriques. Elle se fonde sur la moyenne des trois nuits précédentes, par rapport à l'activité onirique habituelle avant la maladie.

0 : Modification nulle de l'activité onirique ou doute.

1 : Activité onirique légèrement augmentée, sans pour autant qu'elle dérange le sommeil nocturne.

2 : Augmentation prononcée de l'activité onirique.

3 : Augmentation très prononcée de l'activité onirique.

1.9. Indifférence émotionnelle

Appauvrissement de l'empathie du patient, amenant à une attitude apathique.

0 : Indifférence émotionnelle nulle ou doute.

1 : Léger appauvrissement de l'empathie du patient.

2 : Indifférence émotionnelle évidente.

3 : Indifférence prononcée au point que le sujet se comporte de façon apathique vis-à-vis de son entourage.



1. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

2.1. Tremblements

Cet item comprend toutes les formes de tremblement.

0 : Tremblement absent ou doute.

1 : Tremblement léger, ne gênant pas le patient.

2 : Tremblement net, gênant le patient ; l'amplitude du tremblement des doigts ne dépasse pas 3 cm.

3 : Tremblement net avec une amplitude de plus de 3 cm (incontrôlable par le patient).

2.2. Convulsions

Seules les crises tonico-cloniques généralisées (Grand-Mal) sont enregistrées ici.

0 : Aucune crise.

1 : Une seule crise au cours du traitement par rTMS

2 : Deux ou trois crises au cours du traitement par rTMS

3 : Plus de trois crises au cours du traitement par rTMS

2.3. Paresthésies

Sensations anormales au niveau de la peau telles que picotements, fourmillements, sensations de brûlure.

0 : Paresthésies absentes ou doute.

1 : Paresthésies légères mais gênant à peine le patient.

2 : Paresthésies nettes et gênant nettement le patient.

3 : Paresthésies graves, gênant fortement le patient.

2.4. Céphalées. L'échelle distingue les variétés suivantes de céphalées :

- a) céphalées liées à une tension nerveuse excessive,
- b) migraine,
- c) autres formes de céphalées.

0 : Céphalée absente ou doute.

1 : Légère céphalée.

2 : Céphalée nette, gênante, mais qui n'influence pas la vie de tous les jours du patient.

3 : Céphalée intense qui influence la vie de tous les jours du patient.

|_||_|

2. EFFETS SECONDAIRES NEUROVEGETATIFS

3.1. Nausées, vomissements

Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

0 : Nausées absentes ou doute.

1 : Nausées légères non gênantes.

2 : Nausées gênantes, mais sans vomissements.

3 : Nausées avec vomissements.

3.2. Vertiges orthostatiques.

Sensation de faiblesse, impression de voile noir, sifflement dans les oreilles, tendances à l'évanouissement lorsque le patient, couché ou assis, se lève.

0 : Vertiges absents ou doute.

1 : Présence nette mais supportable, ne nécessite pas de prendre des mesures particulières

2 : Gênant, mais le symptôme peut être neutralisé en se levant lentement et/ou par étapes successives.

3.3. Palpitations/Tachycardie.

Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

0 : Symptôme absent ou doute.

1 : Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.

2 : Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.

3 : On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

ANNEXE 9 : La Squire Subjective Memory Questionnaire ou SSMQ

En comparant par rapport à mes capacités avant d'être malade et traité par ECT :

- 1. Ma capacité à retrouver et me remémorer le nom de personnes ou des souvenirs que je sais connaître est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 2. Mes parents et connaissances juge que ma mémoire actuelle est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 3. Ma capacité à me souvenir de chose quand j'essaye vraiment est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 4. Ma capacité à retenir des choses que j'ai apprises est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 5. Si l'on m'interrogeait sur ce questionnaire dans un mois, ma capacité à me souvenir des items de celui-ci serait...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 6. La tendance à avoir quelque chose que je savais «sur le bout de ma langue», mais ne pas arriver à le retrouver est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 7. Ma capacité à se rappeler ce qui s'est passé il y a longtemps est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 8. Ma capacité à se souvenir des noms et des visages des gens que je rencontre est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 9. Ma capacité à me rappeler ce que je faisais avant de m'être changé les idées pendant quelques minutes est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
Pire que jamais			Comme avant		Meilleur que jamais		

- 10. Ma capacité à me souvenir de choses qui se sont produites il y a plus d'un an est...**

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
----	----	----	---------	----	----	----	----

Pire que jamais

Comme avant

Meilleur que jamais

11. Ma capacité de me rappeler ce que je lis ou regarde à la télévision est...

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
----	----	----	---------	----	----	----	----

Pire que jamais

Comme avant

Meilleur que jamais

12. Ma capacité à me rappeler ce qui s'est passé pendant mon enfance est...

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
----	----	----	---------	----	----	----	----

Pire que jamais

Comme avant

Meilleur que jamais

13. Ma capacité à savoir si les choses auxquels je suis attentif vont me rester en mémoire est...

-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
----	----	----	---------	----	----	----	----

Pire que jamais

Comme avant

Meilleur que jamais

14. Ma capacité à donner du sens à ce que les gens m'expliquent est...

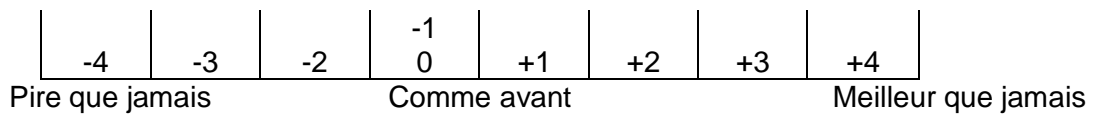
-4	-3	-2	-1 0	+1	+2	+3	+4
----	----	----	---------	----	----	----	----

Pire que jamais

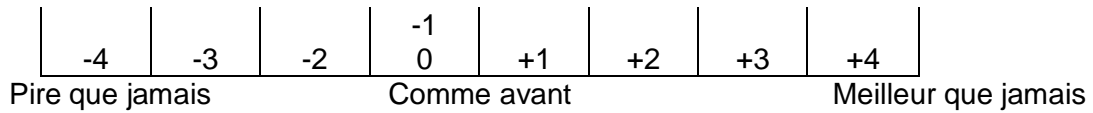
Comme avant

Meilleur que jamais

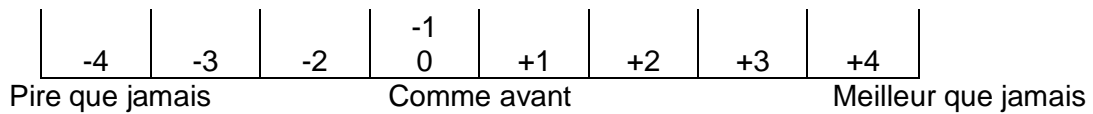
15. Ma capacité à me remémorer ce qu'il s'est passé il y a quelques minutes est...



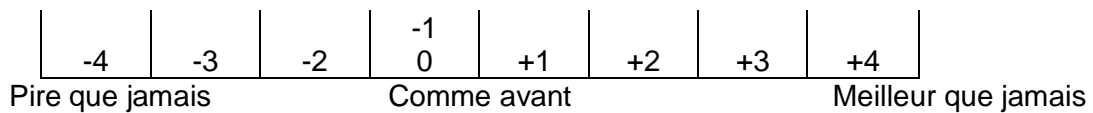
16. Ma capacité à prêter attention à ce qui se passe autour de moi est...



17. Ma capacité générale à être attentif à ce qui se passe autour de moi est...



18. Ma capacité à suivre ce que disent les gens est...



ANNEXE 10 : Le Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)

(Broadbent, Cooper, FitzGerald & Parkes, 1982)

Les questions suivantes portent sur des erreurs mineures que tout le monde fait de temps à autre, mais dont certaines peuvent apparaître plus souvent que d'autres. Nous voulons savoir combien de fois ces choses se sont produites au cours des 6 derniers mois. Vous devez encercler la réponse appropriée.

Vous arrive-t-il...	Très fréquemment	Assez fréquemment	Occasionnellement	Très rarement	Jamais
1. ...de lire quelque chose et de trouver que vous n'étiez pas concentré sur ce sujet et devoir le relire?	4	3	2	1	0
2. ...d'oublier pourquoi vous aviez changé de pièce à votre domicile?	4	3	2	1	0
3. ...de ne pas remarquer des panneaux de signalisation sur la route?	4	3	2	1	0
4. ... de confondre votre droite et votre gauche lorsque l'on vous dirige?	4	3	2	1	0
5. ...de heurter des gens dans la rue?	4	3	2	1	0
6. ... d'oublier que vous avez éteint une lumière, les plaques de cuissons ou de verrouillé la porte?	4	3	2	1	0
7. ...de ne pas vous rappeler des noms des gens lorsque vous les rencontraient?	4	3	2	1	0
8. ... de dire quelque chose et de vous rendre compte par la suite que cela pourrait être considéré comme insultant?	4	3	2	1	0
9. ...de ne pas entendre les gens vous parler quand vous faites quelque chose d'autre?	4	3	2	1	0
10. ...de perdre votre sang-froid et de le regretter?	4	3	2	1	0
11. ...de laisser des lettres importantes sans réponse pendant plusieurs jours?	4	3	2	1	0
12. ...d'oublier de quel côté tourner sur une route que vous connaissez bien, mais utilisez rarement?	4	3	2	1	0
13. ...de ne pas trouver dans un supermarché ce que vous vouliez (bien qu'il y soit)?	4	3	2	1	0

Vous arrive-t-il...		Très fréquemment	Assez fréquemment	Occasionnellement	Très rarement	Jamais
14.	...de vous demander soudainement si vous aviez correctement utilisé un mot?	4	3	2	1	0
15.	...d'avoir des difficultés à vous décider?	4	3	2	1	0
16.	...d'oublier des rendez-vous?	4	3	2	1	0
17.	... d'oublier où vous mettez quelque chose comme un journal ou un livre?	4	3	2	1	0
18.	... accidentellement de jeter la chose que vous vouliez garder et garder ce que vous vouliez jeter - par exemple de jeter la boîte des allumettes et garder les allumettes utilisés dans votre poche?	4	3	2	1	0
19.	...de rêvasser alors vous devriez être entrain d'écouter?	4	3	2	1	0
20.	...d'oublier les noms des gens?	4	3	2	1	0
21.	... de commencer à faire une chose à la maison et de vous laisser distraire et commence à faire autre chose (involontairement)?	4	3	2	1	0
22.	...de ne pas arriver à vous souvenir de quelque chose alors que vous l'aviez «sur les bout de la langue»?	4	3	2	1	0
23.	...d'oublier ce que vous étiez venu acheter dans un magasin?	4	3	2	1	0
24.	...de laisser tomber des choses?	4	3	2	1	0
25.	...de ne pas pouvoir trouver quoi dire?	4	3	2	1	0

ANNEXE 11 : Le Mini-Mental State Examination

traduit en Mini Mental Score (MMS)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pourrez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage / 8

- | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

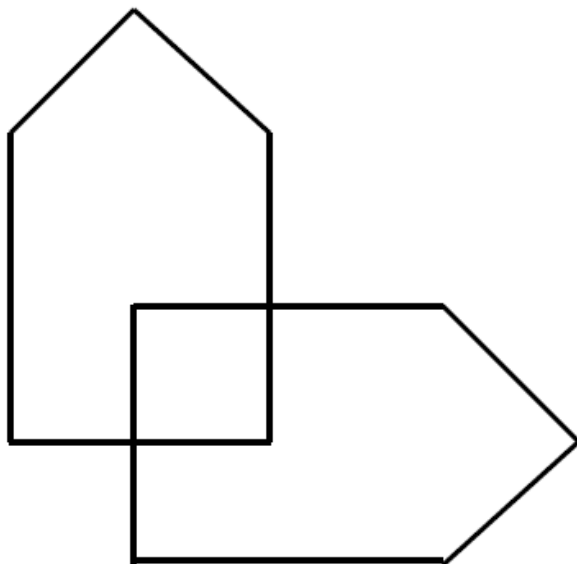
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

« FERMEZ LES YEUX »



ANNEXE 12 : Le test du Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16)

**Protocole de reconnaissance pour la RL/RI-16 : « liste de base » -
48 items**

Nom :

Prénom :

Age :

Date :

Items	Réponse	Items	Réponse
1 <u>plombier</u>		25 <u>angine</u>	
2 Gilet		26 <i>chalet</i>	
3 <u>clarinette</u>		27 tabouret	
4 <i>hélicoptère</i>		28 <i>lait</i>	
5 domino		29 <u>aluminium</u>	
6 <i>soleil</i>		30 <i>fourchette</i>	
7 Judo		31 <i>tenaille</i>	
8 <i>colonel</i>		32 jonquille	
9 <i>doigt</i>		33 rougeole	
10 <u>sardine</u>		34 <u>abricot</u>	
11 <i>train</i>		35 <i>tracteur</i>	
12 <u>divan</u>		36 <u>platane</u>	
13 <u>puzzle</u>		37 mésange	
14 groseille		38 <i>ail</i>	
15 valse		39 cuivre	
16 <i>bouteille</i>		40 <u>tango</u>	
17 <u>corbeau</u>		41 harpe	
18 hareng		42 <u>épinards</u>	
19 <i>cave</i>		43 céleri	
20 <u>mathématiques</u>		44 tilleul	
21 dentiste		45 <u>muguet</u>	
22 géographie		46 <i>mazout</i>	
23 <i>tasse</i>		47 <i>sabre</i>	
24 <u>équitation</u>		48 <u>bonnet</u>	

	Sujet	Contrôles
Reconnaisances correctes :	/ 16	
<u>Acceptations de distracteurs sémantiques :</u>	/ 16	
<i>Acceptations de distracteurs neutres :</i>	/ 16	

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version de base

Nom :

Prénom :

Age :

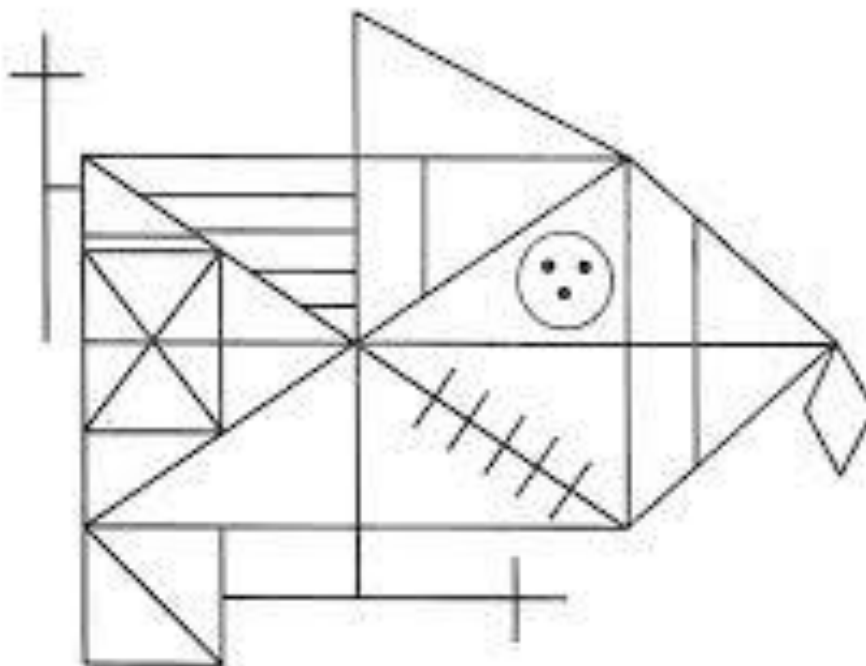
Date :

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RID
poisson	hareng									
vêtement	gilet									
jeu	domino									
fleur	jonquille									
profession	dentiste									
fruit	groseille									
métal	cuivre									
inst.mus.	harpe									
oiseau	mésange									
arbre	tilleul									
sport	judo									
légume	céleri									
danse	valse									
maladie	rougeole									
meuble	tabouret									
science	géographie									
	Rép. correctes									
	Score total (RL + RI)									
	Faux									
	Doubles									

ANNEXE 14 : Le test du d2

		GZ	F1	F2	KL
1.	d d p d d p p d d d d p d d d p d d d p d d p p d d d p p d d d p p d d p				
2.	p d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d d p d d p p d d d p d d p d d				
3.	d d d d p d p d p p p d d p d p d p d p d p d p d p d p d p d p d p d p d p d p d				
4.	d d p d d p p d p d d d d p d d d p d d d p d d d d d p d d p d d p d d d p d d p				
5.	p d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d				
6.	d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d d p d d p d p d p d d d p d d d p d				
7.	d d p d d p p d p d d d d p d d d p d d d p d d d d d p d d p d d p d d d p p d p d d p				
8.	p d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d				
9.	d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d d p d d p d p d d d d p d d p d d p d				
10.	d d p d d p p d p d d d d p d d d p d d d d d p d d p d d p p d d d p p d p d d p				
11.	p d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d				
12.	d d d d p p d p d p p p d d p d p d p d d p d d p d d p d p d d d p d d p d d p d				
13.	d d p d d p p d p d d d d p d d d p d d d p d d d p d d p d d p p d d d p p d p d d p				
14.	p d p p d d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d p d d				

ANNEXE 15 : La figure de Rey



ANNEXE 16 : Critères de l'Episode Dépressif Majeur selon le DSM-IV

- Présence d'au moins cinq symptômes de cette liste et obligation d'un des deux premiers critères
 - humeur dépressive pratiquement toute la journée, presque tous les jours
 - désintérêt ou perte d'un plaisir pratiquement toute la journée, presque tous les jours
 - insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
 - perte ou gain de poids significatif (5% en un mois)
 - ralentissement ou agitation presque tous les jours, constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif
 - fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
 - culpabilité ou dévalorisation presque tous les jours
 - baisse de l'aptitude à penser ou à se concentrer
 - idée de mort ou de suicide
- Durée supérieure ou égale à deux semaines
- Indices de handicap (social, familial, professionnel)
- Ce n'est pas un épisode mixte
- Les symptômes ne sont pas imputables à un abus de substance ou à une affection médicale générale

ANNEXE 17 : Troubles de l'humeur ? Quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ? (Bulteau et al., 2019).

Troubles de l'humeur : quand recourir à la stimulation magnétique transcrânienne ?[☆]

Samuel Bulteau^{1,2,56}, Charline Guirette^{1,56}, Jérôme Brunelin^{3,4,5}, Emmanuel Poulet^{6,4,7,8,5}, Benoît Trojak⁹, Raphaëlle Richieri^{10,11}, David Szekely¹², Djamila Bennabi¹³, Antoine Yrondi^{14,15}, Maud Rotharmel^{16,17}, Thierry Bougerol¹⁸, Gaëlle Dall'Igna^{19,20}, Jérôme Attal²¹, René Benadhira²², Noomane Bouaziz^{22,23}, Maxime Bubrowszky²⁴, Benjamin Calvet^{25,26,27}, Sonia Dollfus^{28,29,30}, Jack Foucher^{31,32}, Filipe Galvao³³, Aurélia Gay^{34,35}, Frédéric Haesebaert^{36,37,38,39}, Emmanuel Haffen⁴⁰, Isabelle Jalenques⁴¹, Dominique Januel²², Renaud Jardri⁴², Bruno Millet^{43,44}, Clément Nathou^{45,46,47}, Cecilia Nauczyciel^{48,49}, Marion Plaze^{50,51,52}, Fady Rachid⁵³, Jean-Marie Vanelle⁵⁴, Anne Sauvaget^{54,55}

Disponible sur internet le :

1. CHU de Nantes, addictology and liaison psychiatry department, 44000 Nantes, France
2. University of Nantes, university of Tours, Inserm, SPHERE U1246, 44000 Nantes, France
3. University of Lyon, Lyon Neuroscience Research Center, ΨR2 Team, Inserm U1028, CNRS UMR5292, 69000 Lyon, France
4. Lyon 1 university, 69000 Villeurbanne, France
5. Centre hospitalier Le Vinatier, 69678 Bron, France
6. Groupement hospitalier centre, pavillon N, service de psychiatrie des urgences, hospices civils de Lyon, 69003 Lyon, France
7. University of Lyon, 69000 Lyon, France
8. University of Lyon 1, 69000 Villeurbanne, France
9. University hospital of Dijon, department of psychiatry and addictology, 21079 Dijon, France
10. Assistance publique des Hôpitaux de Marseille, CHU Sainte-Marguerite, pôle psychiatrie addictologie pédopsychiatrie, 13000 Marseille, France
11. Faculté de médecine, laboratoire de santé publique, EA 3279, 13000 Marseille, France
12. Centre hospitalier Princesse-Grace, principauté de Monaco, Monaco, Monaco
13. University of Bourgogne Franche-Comté, university hospital of Besançon and FondaMental Foundation, department of clinical psychiatry, EA 481 neurosciences, 25000 Créteil, France
14. CHU Toulouse-Purpan, psychiatric department, 31000 Toulouse, France
15. University of Toulouse, Toulouse NeuroImaging Center, ToNIC, Inserm, UPS, 31024 Toulouse cedex 3, France
16. Centre hospitalier du Rouvray, service hospitalo-universitaire, 4, rue Paul-Eluard, 76300 Sotteville-lès-Rouen, France
17. Faculté de médecine pharmacie, Inserm U1079, 76000 Rouen, France
18. CHU de Grenoble, clinique de psychiatrie, pôle neurologie psychiatrie, 38043 Grenoble, France
19. Centre hospitalier universitaire Grenoble Alpes, pôle de psychiatrie et neurologie, 38000 Grenoble, France
20. Grenoble institut des neurosciences, GIN, Inserm, U1216, 38000 Grenoble, France
21. CHU of Montpellier, hôpital de la colombière, department of adult psychiatry, 34295 Montpellier, France

[☆] Tous les auteurs de cet article font partie du STEP Group (Stimulation transcrânienne en psychiatrie). STEP est une section de l'Association française de psychiatrie biologique et de neuropsychopharmacologie (AFPBN).

⁵⁶ SB et CG ont contribué de façon équivalente à l'article.

22. Unité de recherche clinique, EPS Ville Evrard, pôle G03, 202, avenue Jean-Jaures, 93330 Neuilly/Marne, France
23. Université de Bourgogne Franche Comté, service de psychiatrie clinique, Centre expert dépression résistante FondaMental, Centre investigation clinique 1431-Inserm, EA 481 neurosciences, 25000 Besançon, France
24. EPSM de l'Agglomération lilloise, BP 4, 59871 Saint-André-lez-Lille, France
25. Centre hospitalier Esquirol, unité de recherche et de neurostimulation, 87000 Limoges, France
26. Centre hospitalier Esquirol, pôle universitaire de psychiatrie de l'adulte et de la personne âgée, 87000 Limoges, France
27. Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie, Inserm UMR1094, 87000 Limoges, France
28. CHU de Caen, centre Esquirol, service de psychiatrie, 14000 Caen, France
29. Normandie université, UNICAEN, ISTS, GIP Cyceron, boulevard Henri-Becquerel, 14000 Caen, France
30. Normandie université, UNICAEN, UFR de médecine (Medical School), 14000 Caen, France
31. CHU de Strasbourg, université Strasbourg, CNRS, UMR 7357 – ICube – laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie and Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), 67000 Strasbourg, France
32. Centre de neuroModulation non invasive de Strasbourg (CEMNIS), 67000 Strasbourg, France
33. Centre hospitalier Le Vinatier, 69678 Bron, France
34. University hospital center of Saint-Etienne, university department of psychiatry and addiction, 42055 Saint-Etienne, France
35. Jean-Monnet university, TAPE Laboratory, EA7423, 42000 Saint-Etienne, France
36. Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, Inserm, U1028, 69000 Lyon, France
37. CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, PSY-R2 Team, 69000 Lyon, France
38. University Lyon, 69000 Lyon, France
39. Centre hospitalier le Vinatier, Bâtiment 416, 95, boulevard Pinel, 69678 Bron, France
40. Université de Bourgogne Franche Comté, centre expert dépression résistante FondaMental, centre investigation clinique 1431, service de psychiatrie clinique, Inserm, EA 481 neurosciences, 25000 Besançon, France
41. CHU Clermont-Ferrand, université Clermont Auvergne, institut de Psychiatrie-GDR 3557, service de psychiatrie de l'adulte A et psychologie médicale, Centre mémoire de ressources et de recherche, 63000 Clermont-Ferrand, France
42. CHU de Lille, université de Lille, hôpital Fontan, plateforme CURE, SCALab, CNRS UMR-9193, 59037 Lille, France
43. Sorbonne universités, université Pierre-et-Marie-et-Curie, 75000 Paris, France
44. AP-HP, hôpital Pitié-Salpêtrière, department of psychiatry, 75000 Paris, France
45. CHU de Caen, centre Esquirol, service de psychiatrie, 14000 Caen, France
46. Université de Caen, UFR de médecine, 14000 Caen, France
47. Centre Cycéron, CNRS UMR 6301, ISTCT, ISTS, 14000 Caen, France
48. Université de Rennes 1, EA-4712 behavior and basal ganglia unit, 35000 Rennes, France
49. Centre hospitalier Guillaume-Régner, service hospitalo-universitaire de psychiatrie, 35000 Rennes, France
50. Institut de psychiatrie, centre de psychiatrie & neurosciences, CNRS GDR 3557, Inserm UMR 894, 75000 Paris, France
51. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75000 Paris, France
52. Centre hospitalier Sainte-Anne, service hospitalo-universitaire, Paris, France
53. 7, place de la Fusterie, 1204 Genève, Suisse
54. CHU de Nantes, addictology and liaison psychiatry department, 44000 Nantes, France
55. University of Nantes, faculty of sport sciences, laboratory « Movement, Interactions, Performance » (EA 4334), 44000 Nantes, France

Correspondance :

Anne Sauvaget, CHU de Nantes, addictology and liaison psychiatry department, Nantes, France.
anne.sauvaget@chu-nantes.fr

■ Résumé

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est un outil thérapeutique d'utilisation encore récente en psychiatrie. Cet article a pour objectif d'actualiser l'état des connaissances sur la

rTMS dans le traitement des troubles de l'humeur. La rTMS possède une efficacité certaine (niveau de preuve de grade 1) dans le traitement initial curatif de la dépression unipolaire à condition d'utiliser des paramètres efficaces, c'est-à-dire, pour les schémas classiques à haute fréquence (5 à 20 Hz) : 20 à 30 séances, plus de 1200 pulses/séance, 5 Hz à 20 Hz, et au moins 110 % du seuil moteur. Les protocoles à 1 Hz sont également efficaces et bien tolérés. La durée de l'efficacité varie avec des taux de rechutes autour de 50 % à 1 an. Un traitement pharmacologique est, en règle, associé. La rTMS se positionne préférentiellement comme un traitement adjuvant aux psychotropes après échec ou efficacité partielle d'un ou deux antidépresseurs (niveau de résistance peu élevée) pour traiter des épisodes non chroniques (< 2 ans), sans critère de gravité (absence de symptômes psychotiques, risque suicidaire faible). En ce qui concerne les états maniaques et les états mixtes, les résultats ont encore un faible niveau de preuve se limitant à une possible réduction des symptômes. Dans le risque suicidaire associé aux troubles de l'humeur, l'intérêt de la rTMS est encore à démontrer, ainsi que dans la catatonie.

■ Summary

Mood disorders: When should we use repetitive transcranial magnetic stimulation?

Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) is still a recent treatment in psychiatry. This article aims at updating the clinicians' knowledge about rTMS in the treatment of mood disorders (uni and bipolar depressive disorders, manic/mixed states, suicidal risk, catatonia). It is intended for clinicians who are required to indicate and/or use rTMS in their current practice. rTMS has the highest level of evidence for the treatment of unipolar depression, provided that effective parameters are used, that is to say, for classical high frequency protocols: 20 to 30 sessions, 1000 pulses/session, 5 to 20 Hz, and 110 % of the motor threshold. Low frequency protocols are also efficient and well tolerated. The duration of the efficacy varies with relapses rates around 50 % at one year. Pharmacological treatment generally remains associated. With regard to manic states, and mixed states the results are preliminary and limited to a possible reduction in symptoms. In the suicidal risk associated with mood disorders, the interest of rTMS is still to demonstrate, as well as in catatonia. The current place of the rTMS is no longer disputed in the curative treatment of major depressive disorder, preferentially used after one or two lines of antidepressants upstream. Further studies are needed to confirm preliminary positive findings in other aspects of mood disorders.

Introduction

Les épisodes dépressifs caractérisés (EDC), qu'ils soient isolés ou récurrents (trouble unipolaire) concernent 20 % de la population française sur la vie entière [1]. Ils peuvent aussi s'inscrire dans un trouble bipolaire (1 à 4 % de la population) caractérisé par des épisodes thymiques périodiques (dépressifs, maniaques, ou mixtes). Leurs conséquences sont considérables : risque suicidaire (causés par la dépression dans plus de 50 % des cas), comorbidités psychiatriques et somatiques, handicap psychique, coût pour la société.

Traiter les épisodes thymiques et lutter contre leur chronicisation et la chimio-résistance constituent donc des enjeux cliniques et économiques majeurs. De plus, les cliniciens rencontrent des formes de sévérité très variables avec des stratégies thérapeutiques à adapter à chaque patient. Les techniques de stimulation

cérébrale non invasives, en plus des stratégies de psychothérapie et de psycho-éducation, représentent maintenant une alternative validée scientifiquement [2]. L'électroconvulsivothérapie (ECT) reste le traitement de référence en cas d'épisode thymique très sévère et/ou de risque vital engagé. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de neurostimulation non invasive qui consiste à moduler l'activité de réseaux neuronaux via l'application d'un champ magnétique sur le scalp. Elle est reconnue dans de nombreux pays pour son efficacité thérapeutique dans les EDC [3], sa souplesse d'utilisation et sa bonne sécurité d'emploi [4,5]. Cet article a pour objectif d'actualiser la place de la rTMS dans le traitement des troubles de l'humeur, à savoir les états dépressifs uni et bipolaires, les états maniaques et mixtes, le risque suicidaire et la catatonie, à destination des cliniciens.

Méthode

La recherche bibliographique (SB, CG, AS) a porté sur les bases PubMed et Science direct, jusqu'à février 2017 avec les mots clés suivants : « rTMS » et « depression » ou « major depressive disorder » ou « manic episode » ou « mixed state » ou « suicide risk » ou « catatonia ». La recherche a été complétée par une recherche manuelle. Les critères d'inclusion étaient : les études randomisées contrôlées princeps, les méta-analyses et les études naturalistiques, en langue anglaise et langue française, portant sur les populations souffrant d'états dépressifs uni ou bipolaires. Les *case-reports* ont été retenus pour les indications encore très exploratoires. En ce qui concerne les méta-analyses, nous n'avons retenu que celles publiées après 2013, puisqu'une revue de la littérature sur le sujet avait déjà été publiée [6].

Résultats

Les résultats sont présentés de façon pragmatique. Les méta-analyses sont résumées dans le [tableau I](#) et les études naturalistiques dans le [tableau II](#).

rTMS dans les états dépressifs

Données générales d'efficacité

Les premières études dans le champ du traitement curatif des EDC datent des années 1990 [7-9]. Très rapidement a été soulignée l'importance cruciale en matière d'efficacité de certains paramètres tels que l'intensité, le nombre d'impulsions et de séances [10-14].

Longtemps controversée, l'efficacité de la rTMS pour traiter les EDC est de plus en plus reconnue, avec des publications récentes caractérisées par une méthodologie plus unifiée, un nombre de séances plus important et un placebo de meilleure qualité ([tableau I](#)).

L'efficacité antidépressive de la rTMS est donc validée après échec d'un antidépresseur dans de nombreux pays dont le Canada depuis 2002 et les États-Unis depuis octobre 2008. Cette indication a été validée sur la base d'une étude multicentrique comportant 301 sujets, retrouvant une supériorité de réponse à 4 et 6 semaines versus placebo par une stimulation à haute fréquence (10 Hz) du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) gauche [14].

Pris dans leur ensemble, les taux de réponse (réduction d'au moins 50 % du score d'intensité dépressive sur les échelles validées) se situent entre 24,7 % et 47,2 % en fonction des études et les taux de rémission (score inférieur à 10 sur les échelles MADRS et HAM-D) entre 18,6 % et 35,1 %. Legget et al. en 2015 évoquent même un taux de réponse deux fois supérieur au placebo [15].

Les études naturalistiques ([tableau II](#)), mise à part celle de Frank en 2011 [16], confirment l'efficacité de la rTMS avec les mêmes taux de réponse (23 % à 63 % vs 24,7 % à 47,2 %

respectivement) et de rémission (17,9 % à 37,1 % vs 18,6 % à 35,1 %) que les méta-analyses ([tableau I](#)).

Six d'entre elles étudiaient l'efficacité de la rTMS sur des troubles dépressifs résistants à deux antidépresseurs ou plus montrant une amélioration significative dans cette population mais avec logiquement des taux de réponse/rémission plus modérés [17,18]. Toutes confirment également la bonne tolérance de cet outil thérapeutique. La rTMS serait aussi efficace dans la dépression unipolaire que la dépression bipolaire [19]. Concernant la dépression bipolaire l'analyse par sous-groupe des études existantes incluant des EDC uni ou bipolaires ne semble pas montrer de différence mais il manque d'études spécifiques versus placebo avec une puissance suffisante. (cf. paragraphe sur la dépression bipolaire) De façon surprenante, la majorité des études porte sur des populations en échec d'au moins un traitement antidépresseur. Il y a en effet peu d'études comparant en première intention versus antidépresseurs. L'induction d'un virage maniaque a été rapporté dans quelques études, avec un risque faible autour de 1 %, contre 10 % avec les antidépresseurs sous couverture thymorégulatrice [19-25]. Il a également été décrit dans la littérature sous stimulation placebo [26]. Il est maintenant nécessaire de répliquer et d'étudier les marqueurs prédictifs de réponse associés à ces différents protocoles.

rTMS et dépression résistante

D'après l'étude de référence STAR*D seulement 20 % des patients dépressifs résistants étaient répondeurs à un traitement d'augmentation après échec de 2 traitements, tandis que 35 % des patients gardaient un bénéfice thérapeutique d'une troisième ligne de traitement médicamenteux à 1 an [27]. Dunner et al., ont étudié en 2006 dans une cohorte de 127 patients souffrant de dépression résistante chronique ou récurrente, malgré l'utilisation préalable de 2 à 6 antidépresseurs, 65 % des patients n'expérimentèrent aucune réponse et 81 % aucune rémission sur la période. À 1 an, les taux de réponse et de rémission étaient de 11,6 % et 3,6 % respectivement [28].

La plupart des études (cf. [Tableau I et II](#)) ont inclus des patients souffrant de dépression résistante, montrant l'intérêt de la rTMS dans cette population. Ceci est confirmé en contexte français dans un essai multicentrique avec 58 % de réponse et 41 % de rémission en fin de cure (stimulation à basse fréquence 1 Hz aussi efficace que 150 à 225 mg/j de venlafaxine) chez 170 patients [29] confirmée par le travail de Blumberger et al. ($n = 385$) pour le thetaburst (iTBS) et le protocole classique à 10 Hz [30]. Berlim en 2011 a étudié spécifiquement la rTMS comme stratégie de potentialisation après résistance à deux antidépresseurs chez le sujet unipolaire, avec une amélioration significative [31]. La rTMS est donc utile pour les EDC résistants mais sans doute encore plus pertinent pour des épisodes durant moins de 2 ans et ayant reçu au plus 2 lignes de traitement [32].

TABLEAU I
Méta-analyses

Auteurs, année	Objectif	Nombre d'études, Nombre de patients	Population clinique (critères DSM ou ICD 10)	Paramètres de stimulation renseignés (Cible, Fréquence, Intensité, Nombre moyen de séances, Durée)	Principaux résultats
Berlim et al., 2013 [6]	Efficacité versus placebo	29 RCT, 1371	EDM résistant	CPFDL G, HF, 80 à 120 % SM, 13,4 séances (\pm 5,7)	Efficacité : rTMS seule = rTMS + psychotropes Groupe unipolaire = groupe unipolaire + bipolaire Taux d'abandon : rTMS = placebo
Berlim, Van Den Eynde, Daskalakis, 2013 [172]	Efficacité et l'acceptabilité versus placebo	7 RCT, 279	EDM unipolaire ou dépression bipolaire résistant	CPFDL G (10 à 20 Hz) et CPFDL D (1 Hz), 90 à 120 % SM, 12,9 séances (\pm 2,7)	Amélioration significative vs placebo (taux réponse et rémission) Taux d'abandon : rTMS bilatérale = placebo.
Berlim, Van Den Eynde, Daskalakis, 2013 [5]	Efficacité en potentialisation d'un antidépresseur	6 RCT, 392	EDM unipolaire ou dépression bipolaire	CPFDL G, HF, 90 à 120 % SM, 13,3 séances (\pm 4,08) Durée (T1) : 2,67 \pm 0,82 semaines Durée (T2) : 6,8 \pm 3,11 semaines	Groupe unipolaire = groupe avec unipolaire et bipolaire Taux d'abandon : rTMS = placebo
Berlim, Van Den Eynde, Daskalaki, 2013 [74]	Efficacité versus placebo	8 RCT, 263	EDM unipolaire ou dépression bipolaire	CPFDL D, LF, 90 à 110 % SM, 12,6 (\pm 3,9) séances	La LF rTMS plus efficace que le placebo. Taux d'abandon : rTMS active = placebo
Chen et al., 2013 [63]	Efficacité rTMS basse vs haute fréquence	8RCT, 249	EDM unipolaire et dépression bipolaire	CPFDL G (10 à 20 Hz) ou CPFDL D (< 1 Hz), 90 à 100 % SM, entre 10 et 20 séances sur 2,57 \pm 0,78 semaines	Effet thérapeutique similaire
Chen et al., 2014 [173]	Efficacité rTMS bilatérale versus unilatérale	7 RCT, 509	EDM unipolaire (15 % de dépression bipolaire)	CPFDL G (10 à 20 Hz) ou D (1 Hz) ou CPFDL D et G, 100 à 120 % SM, entre 10 et 30 séances Sur 3,28 \pm 1,60 semaines	Efficacité et taux d'abandon identique
Gaynes et al., 2014 [174]	Efficacité vs placebo	18 RCT, 791	EDM (20 % bipolaire) résistant à au moins 2 antidépresseurs	CPFDL G (HF) ou CPFDL D (LF) entre 10 et 30 séances sur 2,67 semaines en moyenne	Efficacité rTMS active > placebo
Kedzior et al., 2014 [175]	Efficacité à court terme	40 RCT, 1583	EDM unipolaire ou bipolaire	CPFDL G (10 Hz) et/ou CPFDL D (1 Hz), 80 à 110 % SM, 5 à 20 séances	Supériorité (effet de taille modéré) mais significative à court terme
Liu et al., 2014 [107]	Efficacité et tolérance en	7 RCT, 279	EDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	CPFDL G (HF), 90 à 110 % SM, 10 à 30 séances	Différence significative dans seulement 2 études

TABLEAU I (Suite).

Auteurs, année	Objectif	Nombre d'études, Nombre de patients	Population clinique (critères DSM ou ICD 10)	Paramètres de stimulation renseignés (Cible, Fréquence, Intensité, Nombre moyen de séances, Durée)	Principaux résultats
	stratégie de potentialisation				Effets secondaires faibles ainsi qu'un taux d'abandon bas
Zhang et al., 2015 [176]	Efficacité rTMS bilatérale versus unilatérale versus placebo	10 RCT, 634	EDM résistant à au moins 1 antidépresseur	CPFDL G (>10 Hz) et/ou D (1 Hz), 90 à 120 % SM, sur 1 à 6 semaines	RTMS bilatérale = unilatérale (REP et REM) Efficacité rTMS bilatéral > placebo
Kedzior et al., 2015 [97]	Effet à long terme de la L-HF rTMS et facteurs prédictifs	16 RCT, 495	EDM unipolaire ou bipolaires résistant à au moins 2 antidépresseurs	CPFDL G (HF), 80 à 100 % SM, 5 à 15 séances, suivi entre 1 et 16 semaines	Scores de dépression plus bas à la fin de la cure et du suivi qu'au début Supériorité vs placebo Durabilité associée à : durée plus courte de l'épisode, moindre sévérité, forme unipolaire résistante sans symptômes psychotiques, âge jeune (< 40 ans)
Legget et al., 2015 [15]	rTMS vs placebo (45) ; HF vs LF (14) ; bilatérale vs unilatérale (5) ; intensité élevée vs basse (3) ; rTMS classique vs autres protocoles (13) ; rTMS vs ECT (6)	73 RCT	EDM unipolaires ou bipolaires résistants à au moins 2 antidépresseurs	CPFDL G (HF) ou CPFDL D (LF) ou bilatérale ou ECT	La rTMS est 2 fois plus efficace que le placebo Pas de différence avec l'ECT (réponses et rémissions), ni entre rTMS unilatérale et bilatérale, ni entre les hautes et les basses fréquences ou selon l'intensité La rTMS serait efficace chez l'adolescent
Chen et al., 2016 [177]	Efficacité et tolérance respective de l'ECT et des différents types de rTMS	25 RCT, 1288	EDM	CPFDL G (HF) ou CPFDL D (LF) ou bilatéral ou ECT	Efficacité ECT > rTMS mais tolérance moins bonne. LF-rTMS la mieux tolérée. La rTMS bilatérale aurait le meilleur ratio efficacité/tolérance
Health Quality Ontario, 2016 [178]	Efficacité versus placebo et versus ECT dans la dépression résistante	23 RCT (placebo) et 6 RCT (ECT), 1156 et 266	EDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	CPFDL G (HF) vs placebo ou vs ECT	rTMS > placebo (mais faible taille d'effet) ECT > rTMS 50 % de rechute à 6 mois dans les 2 groupes
Brunoni et al., 2017 [90]	Efficacité comparative de LF-	81 RCT, 4233	EDM uni ou bipolaire (pas de	CPFDL G et/ou D	LF-TMS, HF-TMS, TMS bilatérale, p-TMS et

TABLEAU I (Suite).

Auteurs, année	Objectif	Nombre d'études, Nombre de patients	Population clinique (critères DSM ou ICD 10)	Paramètres de stimulation renseignés (Cible, Fréquence, Intensité, Nombre moyen de séances, Durée)	Principaux résultats
	TMS, HF-TMS, bilatérale, TBS, pTMS, aTMS, dTMS, sTMS, placebo		dépression secondaire)		TBS > placebo aTBS, dTSM, sTMS : pas de différence avec le placebo (mais nombre d'études très restreint encore) pas de nette différence entre les différentes modalités actives TMS bilatérale et pTMS ont les deux meilleures places pour les réponses, les rémissions et pour l'acceptabilité

RCT : étude contrôlée et randomisée (*Randomized controlled trials*) ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; EDM : épisode dépressif majeur ; L-HF : haute fréquence à gauche (*left-high frequency*) ; R-LF : basse fréquence (*right-low frequency*) ; REP : réponse ; REM : rémission ; N : nombre de sujets.

rTMS dans la dépression bipolaire

Plus de 30 % des patients souffrant de trouble bipolaires sont susceptibles de présenter un état dépressif chimio-résistant (après essai de 2 thymorégulateurs efficaces sur la polarité dépressive du trouble comme la quetiapine, le lithium ou la lamotrigine). Les diverses guidelines internationales recommandent l'optimisation des thérapeutiques thymorégulatrices initiales et leur association [33-35]. Malgré ces stratégies cette affection reste difficile à traiter. Une efficacité de la rTMS haute fréquence a été suggérée par Dolberg et al. ($n = 20$) [36]. Nahas et al. en 2003 retrouvaient une tendance à la supériorité là aussi versus placebo (23 patients, 20 séances à 5 Hz) [37]. Dell'Osso et al. en 2009, ont suivi 11 patients non répondeurs au valproate associé à des antidépresseurs. Après 3 semaines de stimulation à 1 Hz à droite, 4 étaient en rémission et 6 répondeurs, avec un bénéfice maintenu à 1 an [38]. Kazémi et al., ont montré des taux de réponse de 80 % chez des patients traités en bilatéral ($n = 15$) versus 47 % en unilatéral ($n = 15$) avec 40 % de rémission dans les deux groupes [39]. Li et al. en 2004 ont traité sept patients déprimés bipolaires par rTMS avec des sessions d'entretien pendant un an sans observer de virage maniaque, ce qui pourrait suggérer tout de même un effet stabilisateur de l'humeur [40], à l'instar d'une patiente bipolaire pharmaco-résistante ayant obtenu une stabilité pendant 7 ans (plus de 2 millions de stimuli) à raison d'une séance tous les 15 jours [41]. Ces résultats n'ont pas été répliqués par Hu et al., dans la dépression bipolaire de type 2 en association avec la

quetiapine [42], ni par Fitzgerald et al., avec un protocole séquentiel chez 49 sujets [43]. Cependant sur de plus grands effectifs Rostami et al. ont rapporté récemment une efficacité similaire (45 % de réponse en moyenne) de 20 séances de rTMS pour les sujets unipolaires ($n = 102$) et bipolaires ($n = 146$) [19]. En conditions naturalistes, Alino et al., en 2010, ont mis en évidence chez 107 patients des taux d'amélioration au moins aussi bon dans le sous-groupe des patients bipolaires [44].

Les facteurs prédictifs de réponse

Dans le cadre des dépressions, les facteurs cliniques en faveur d'une réponse thérapeutique à la rTMS sont résumés dans le [tableau III](#) [45,46,32,47-50].

Les anomalies neurobiologiques, comme une hypoactivité préfrontale et une hyperactivité du cortex cingulaire antérieur, mises en évidence dans les études utilisant les techniques TEP [51,52], SPECT [53], et EEG [54] ainsi que structurales (par exemple hippocampiques) [55] seraient également des facteurs prédictifs de réponse.

Enfin, le génotype L/L du gène du transporteur de la serotonine 5-HTTLPR, l'homozygotie C/C des régions promotrices du gène du récepteur 5-HT_{1A}, et l'homozygotie Val/Val du gène du BDNF pourraient expliquer des variations interindividuelles dans la réponse thérapeutique [50,56,57].

Parmi les facteurs de réponse discutés, le sexe n'est a priori pas un facteur pronostique en soi. Cependant, le statut hormonal féminin, connu pour modifier l'excitabilité corticale, pourrait

TABLEAU II
Études naturalistiques

Auteur	Design	Objectif	N, Population	Paramètres de stimulation (Cible, fréquence et intensité de stimulation, nombre de choc par séance, nombre de séance, Durée)	Résultats	Limites	Tolérance
Fitzgerald, 2006 [179]	Prospective, non contrôlée	Efficacité sur la rechute dépressive	19, Patients précédemment traités efficacement par rTMS	CPFDL gauche (10 à 20 Hz 110 % SM) ou droit (1 Hz 100 % SM) ou bilatéral (10 Hz G et 1 Hz D 100 % SM) Durée 15 jours en moyenne (10 à 20 j) pour une 1 ^{re} , 2 ^e , 3 ^e ou 4 ^e rechute	Amélioration significative du BDI dans les 3 groupes	Non contrôlée, traitement hétérogènes	Pas d'effets secondaires
Cohen, 2010 [180]	Rétrospective	Déterminer la durée prédictive d'une réponse	56, Dépression bipolaire en rémission depuis plus de 6 mois	CPFDL G (20 Hz) ou D (1 Hz), 100 % SM, 10 à 30 séances sur 3 semaines en moyenne	15 séances au moins nécessaires pour les formes résistantes ou sévères		Effets secondaires transitoires
Alino, 2010 [44]	Prospective	Efficacité HF rTMS	107, « Symptômes dépressifs » (dans diverses affections psychiatriques)	CPFDL G (10 à 20 Hz), 70 % SM 10 séances sur 2 semaines	rTMS plus efficace dans les troubles dépressifs récurrents et les dépressions bipolaires	Critère de jugement principal non objectif, intensité et nombre de séances limitées	Pas d'effets secondaires
Berlim, 2011 [17]	Prospective, non contrôlée	Efficacité HF rTMS en add-on	15, EDM unipolaires résistants à au moins trois antidépresseurs	CPFDL G, 10 Hz, 120 % SM, 3000 pulses/séances, 20 séances sur 4 semaines	Amélioration : HAM D et IDS-SR HAM- A et BAI qualité de vie (WHOQoL BREF)	Nombre de sujet faible ; pas de groupe témoin	1 abandon pour intolérance
Frank, 2011 [16]	Rétrospective	Efficacité rTMS	232, Rémission incomplète malgré un traitement antidépresseur (sujet unipolaires et bipolaires)	CPFDL G, 20 Hz, 110 % SM, 2000 pulses/séance, 10 à 20 séances sur 2 à 4 semaines	Amélioration de l'HDRS (non significatif statistiquement)	Analyse HDRS possible pour 56 % des patients, traitement pharmacologique non constant, durée variable	4 abandons pas d'effet secondaire sévère
Ullrich, 2012 [181]	Prospective randomisée, en double insu vs placebo	Efficacité HF rTMS	43, EDM modérés à sévères	CPFDL G 1800 pulses à 30 Hz en actif vs 990 pulses à 1 Hz pour le placebo, 110 % SM, 15 séances sur 3 semaines	Supériorité HF rTMS	5 patients sous lithium dans le groupe 30 Hz vs aucun dans le groupe placebo	Pas d'effets secondaires

TABLEAU II (suite).

Auteur	Design	Objectif	N, Population	Paramètres de stimulation (Cible, fréquence et intensité de stimulation, nombre de choc par séance, nombre de séance, Durée)	Résultats	Limites	Tolérance
Carpenter, 2012 [151]	Prospective multicentrique non contrôlée	Efficacité rTMS	307, EDM résistants à au moins un antidépresseur	CPFDL gauche, HF, 120 % SM, 3000 pulses par séance, 28,3 séances en moyenne sur 6 semaines	Réduction significative de la CGI-S entre le début et la fin		1 crise convulsive
Connolly, 2012 [182]	Rétrospective	Efficacité et tolérance	100, EDM (unipolaire et bipolaire)		Réduction du score : CGI, HDRS, QIDS-SR, BDI, BAI, SDS		3 % d'abandon, bonne tolérance
Giobanu, 2013 [18]	Prospective non contrôlée	Efficacité rTMS en fonction de l'âge	93, EDM résistants à au moins deux antidépresseurs	CPFDL G (10 Hz) ou CPFDL D (1 Hz) 90 % SM, 2000 pulses/séance, 15 séances sur 3 semaines	Efficacité significative sans différence entre les deux		
groupes < et > 65 ans	Traitement pharmacologique non contrôlé	Non renseigné					
Dunner, 2014 [99]	Prospective multicentrique non contrôlée	Efficacité à long terme	257, EDM non traités par antidépresseurs	CPFDL G, HF, 120 % SM, 3000 pulses/séance, sur plus de 15 jours	Réduction significative du score de l'IDS-SR	Participation financière au traitement hétérogène selon les patients	Pas d'effets secondaires graves
Galletly, 2017 [183]	Prospective, non contrôlée	Efficacité R-LF rTMS vs rTMS bilatérale	135 (78 LF et 57 bilatérale), EDM	CPFDL D, LF (1 Hz) CPFDL G (10 Hz) et D (1 Hz) stimulés de façon séquentielle	Pas de différence significative entre les deux groupes : unilatéral vs bilatéral	Non contrôlée	Bonne
Taylor, 2017 [184]	Multicentrique, non contrôlée	Efficacité	62, EDM	70 % CPFDL G 10 Hz, sinon 1 Hz ou 5 Hz, 6 semaines	Amélioration : QIDS-SR ; PHQ-9 ; CGI Stress de vie précoce facteur de bonne réponse	Non contrôlée	Bonne
Carnell, 2017 [185]	Prospective, non contrôlée	Efficacité	240 EDM	Bilatéral : CPFDL G (10 Hz) 1500 pulses puis D (1 Hz) 900 pulses Unilateral : CPFDL D (1 Hz) sur	Taux de réponse non différents pour les 3 protocoles	Non contrôlée (placebo, traitements, comorbidités)	Bonne

TABLEAU II (suite).

Auteur	Design	Objectif	N, Population	Paramètres de stimulation (cible, fréquence et intensité de stimulation, nombre de choc par séance, nombre de séance, Durée)	Résultats	Limites	Tolérance
				15 min ou 30 min Pas de différence de répartition entre unipolaire et bipolaire 110 % SM 18 à 20 séances	Pas de différence significative entre les 2 groupes bipolaires vs unipolaires		

CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; SM : seuil moteur ; HF : hautes fréquences ; N : nombre de sujets ; REP : réponses ; EDM : épisode dépressif majeur ; CGI : *clinical global impression* ; HDMS : *Hamilton depressive rating scale* ; BDI : *Beck depression inventory* ; HAM-D : échelle de dépression de Hamilton ; HAM-A : échelle de l'anxiété de Hamilton ; IDS-SR : *Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated* ; BAI : *Beck Anxiety Inventory*.

avoir selon certains auteurs une influence sur les effets thérapeutiques [58]. Les traits de personnalité pourraient également intervenir [59,60].

Paramètres de stimulation

Les principaux protocoles utilisables par le clinicien en pratique courante sont résumés dans le *tableau IV*.

Les paramètres utilisés sont déterminants dans l'efficacité de la rTMS. Les méta-analyses montrent, en effet, un doublement de la taille de l'effet dans les études avant et après 2003 [61] et une amélioration de la méthodologie grâce notamment à l'augmentation du nombre de séances et l'optimisation des paramètres (nombre de pulses, localisation...) à partir de 2005 [62]. Les études naturalistiques ont des résultats comparables aux méta-analyses pour le choix des paramètres de stimulations (nombre de séances, fréquence, site, nombre de stimuli, intensité).

Le site de stimulation

Le site de stimulation le plus fréquent est le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) (*figure 1*).

La stimulation du CPFDL – haute fréquence à gauche et basse fréquence à droite – ont montré leur efficacité de façon équivalente dans le traitement curatif des EDC [15,63-73]. Les méta-analyses rapportent également un odds ratio de 3,3 pour la rTMS haute fréquence à gauche et de 4,76 pour la rTMS basse fréquence à droite [74]. En pratique, il serait possible d'envisager en cas d'inefficacité ou d'efficacité partielle d'une cure un changement de côté [75]. La stimulation bilatérale semble efficace, avec une taille d'effet inférieure à la stimulation unilatérale [76].

L'optimisation de l'effet de la rTMS est liée à la méthode de repérage de la zone ciblée (*figure 1*). Avec la méthode empirique dite « des 5 cm », seuls 30 % des patients seraient stimulés au regard de la jonction des aires 9 et 46 de Brodman [77].

La méthode de Beam permet de localiser le CPFDL (cible F3 du système EEG 10-20) sur un bonnet à partir d'un algorithme basé sur de mesures simples comme le périmètre crânien, la distance nasion-inion et entre les 2 tragus et constitue une alternative en matière de localisation (<http://clinicalresearcher.org/F3/calculate.php>) [78], qui serait assez proche de la technique guidée par la neuronavigation à partir de l'IRM individuelle qui reste la meilleure garantie de précision et d'efficacité et d'adéquation du positionnement de la bonnet sur la cible en temps réel [79-82]. En revanche, stimuler l'aire 9 ou plutôt l'aire 46 serait indifférent en termes d'efficacité [83]. Plusieurs façons de trouver le CPFDL sur l'IRM ont été décrites [84,85] (*figure 2*). Le ciblage pour les casques de deep TMS est prépositionné. Cette méthode a montré une efficacité intéressante dans une méta-analyse récente mais reste encore exploratoire [86].

Par ailleurs, de nouvelles cibles thérapeutique continuent d'être explorées pour le traitement de l'EDC en fonction des

TABLEAU III

Principaux facteurs de réponse thérapeutiques à la rTMS dans les dépressions**Facteurs cliniques**

Âge jeune (effet plus marqué et prolongé)
Ralentissement psychomoteur marqué
Présence des signes somatiques
Absence de symptômes psychotiques
Épisode dépressif de durée d'évolution courte (effet meilleur si épisode inférieur à 2 ans)
Épisode dépressif d'intensité moyenne
Un degré moindre de résistance (meilleur effet en cas d'échec d'un seul traitement préalable)
Degré modéré de récurrence
Existence d'une réponse antérieure à la TMS
Traitements pharmacologiques synergiques en cours
Absence de lésion cortico-sous-corticales

Facteurs en lien avec les paramètres de stimulation

Intensité de stimulation supérieure à 90 % du seuil moteur
Nombre de stimulations par session supérieur à 1000

Facteurs neurobiologiques

Hypoactivité préfrontale
Hyperactivité du cortex cingulaire antérieur
Structure hippocampique
Polymorphisme des gènes 5-HT-1a du génotype LL du transporteur de la sérotonine et des gènes codant pour le BDNF

Facteurs associés à une durée plus importante de l'effet thérapeutique de la rTMS (réponse à long terme)

Un nombre moindre d'épisode dépressifs caractérisés antérieurs
Durée restreinte de l'épisode dépressif en cours
Absence de symptômes psychotiques
Moindre résistance au traitement antidépresseur
Âge plus jeune (meilleure réponse sur du long terme)

symptômes associés, de façon à mieux personnaliser les cures à l'avenir [87].

La fréquence

Les effets thérapeutiques de la stimulation haute fréquence (5, 10, 15, 20 ou 25 Hz) et basse fréquence sont comparables [15,63-73].

La basse fréquence à 1 Hz semblerait plus appropriée dans les formes anxieuses de dépression ou de comorbidité anxieuse [88,89].

De nouveaux protocoles telles que le Thetaburst (50 Hz), la rTMS synchronisée à l'activité EEG (sTMS), la rTMS profonde (deep TMS) sont encore à l'étude [90]. La stimulation Thetaburst permettrait une action plus forte et plus rapide de la stimulation par comparaison aux paramètres classiques [91], avec une bonne tolérance [92]. Une récente méta-analyse montre une supériorité au placebo sur 5 études (221 patients) [93].

Une étude récemment publiée dans le Lancet démontre la non-infériorité de 3 min de Thetaburst intermittent (iTBS) versus un protocole de 37,5 min classique à 10 Hz chez 385 patients avec 20 à 30 séances [30].

La priming rTMS ou rTMS « amorcée » (pTMS) est un protocole de stimulation qui consiste à stimuler d'abord par un protocole à haute fréquence suivi d'une stimulation à basse fréquence du CPFDL droit (ou inversement pour le CPFDL gauche) afin de majorer l'amplitude de l'effet et constitue une piste prometteuse [90].

L'intensité

L'intensité de la stimulation oscille entre 70 à 120 % du seuil moteur de repos (intensité minimale nécessaire pour obtenir 5 potentiels évoqués moteurs sur 10 supérieurs à 50 microvolts). Une intensité autour de 110 % du seuil moteur de repos devrait être utilisée du fait d'une meilleure efficacité [4]. Une mauvaise tolérance peut nécessiter des ajustements individuels (diminution de l'intensité ou changement de côté et de fréquence).

Le nombre de séances

Parmi les 15 méta-analyses publiées depuis 2013, la plupart proposaient un schéma de 3 à 6 semaines et toutes montraient une efficacité de la rTMS (tableau I).

Actuellement des protocoles dit « accélérés » sont à l'étude permettant par exemple de condenser 20 séances brèves d'iTBS sur une semaine [94].

Le nombre de stimuli

L'étude princeps ayant entraîné la validation officielle par la FDA utilisait 3000 pulses par séance. Les récentes méta-analyses faisaient état d'un minimum de 1200 pulses par séance (1200 pulses au total) jusqu'à 3000 pulses par séance (30 000 pulses au total).

Il est conseillé maintenant d'utiliser un minimum de 1200 pulses par séance sans dépasser 3000, pour la haute fréquence [95,96]. Pour les basses fréquences, le nombre de pulses n'est pas forcément prédictif de la réponse.

Durée de l'effet thérapeutique et rTMS de consolidation/maintenance

L'efficacité de la rTMS peut se révéler en cours de cure, même tardivement (à partir de 3 à 4 semaines de cure et jusqu'à un mois après via des effets sur la neuroplasticité) [97]. Une efficacité est évoquée à long terme, jusqu'à 6 [98], voire 12 mois [99]. Une méta-analyse récente incluant 19 études depuis 2002 a décrit les taux de réponse maintenus à M3 et M6 (18 études) ainsi que M12 (9 études). 66,5 % maintiennent

TABLEAU IV

Principaux paramètres et protocoles de rTMS utilisés dans les troubles dépressifs, en pratique courante et en recherche

Principaux paramètres d'un protocole de rTMS		
	Ce qui est acquis	Ce qui est encore à l'étude
Site de stimulation	Cortex préfrontal dorsolatéral droit Cortex préfrontal dorsolatéral gauche	Stimulation simultanée des deux CPFDL (rTMS bilatérale) Autres cibles telles que le cortex préfrontal dorso-médial, ventro-médial, ventro-latéral ou orbito-frontal (selon les symptômes dépressifs présentés)
Fréquence	Haute fréquence sur le CPFDL gauche Basse fréquence sur le CPFDL droit	Thêta Burst Stimulation TBS : trains ou « burst » de 3 pulses (50 Hz) délivrés toutes les 200 ms (à 5 Hz) On distingue deux types de TBS : TBS continue (cTBS : 40 sec en continu), qui aurait un effet inhibiteur ; TBS intermittente (iTBS : 2 sec de TBS et 8 sec de pauses), qui aurait un effet excitateur
Intensité	> 110 % du seuil moteur	
Nombre de séances	4 à 6 semaines de traitement (5 jours par semaine) soit entre 20 et 30 séances	Protocoles dits « accélérés » : le principe est d'accélérer le rythme des séances : soit en proposant plusieurs séances par jour, espacées de 15 à 60 minutes ; soit en proposant des séances de durée plus longue, sur un protocole court de quelques jours
Nombre de stimuli	Entre 1200 et 3000 pulses par séances	
Les principaux protocoles de rTMS utilisés dans les troubles dépressifs		
	Protocole FDA	« French protocole »
Cible / % du seuil moteur / Fréquence / Nombre de trains / Durée du train / Intervalle intertrain / Nombre de pulses / Durée totale de la séance / Nombre de séances	CPFDL gauche / 120 % du seuil moteur / fréquence 10 Hz / 75 trains / durée du train 4 sec / intervalle inter-train 26 sec / 3000 pulses par séance / durée totale de la séance 37,5 minutes / 20 à 30 séances quotidiennes Référence : O'Reardon et al., 2007	CPFDL droit / 120 % du seuil moteur / fréquence 1 Hz / 6 trains / durée du train 60 sec / intervalle inter-train 30 sec / 360 pulses par séance / durée totale de la séance 8 min 30 s / 10 à 30 séances quotidiennes Référence : Brunelin et al., 2014

CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral ; FDA : Food Drug Administration ; TBS : Thêta Burst Stimulation.

la réponse à M3, 52,9 à M6 et 46,3 % à M12 soulignant donc la présence d'effets à long terme de la rTMS mais aussi la nécessité d'études évaluant l'effet de séances de maintenance systématiques [100].

L'âge jeune (< 65 ans) et un nombre de séances plus élevé sont prédictifs d'une plus longue rémission. Plus la réponse initiale à la rTMS est complète, plus la stratégie d'entretien a une probabilité d'être efficace dans le temps [101].

Certains auteurs avancent l'intérêt de stratégies « starter » sur l'effet antidépresseur initial de la rTMS avec un relais précoce ensuite, par des psychothérapies structurées type TCC ou Mindfulness pour mieux maintenir l'effet thérapeutique dans le temps [102].

Après une cure efficace de rTMS, deux attitudes sont possibles pour le clinicien, en fonction du choix du patient et/ou des conditions logistiques locales :

- proposer une nouvelle cure dès les premiers signes précoces de récurrence ou de rechute ;
- élaborer d'emblée un programme de maintenance en fonction de l'histoire clinique du patient.

L'étude de Richieri et al., montre un taux de rechute de 38 % dans le groupe mTMS versus 82 % dans le groupe sans maintenance [103]. Selon des experts reconnus (Fitzgerald et Daskalakis), la rTMS de maintenance n'a pas vocation à s'appliquer à tous les patients après une cure de rTMS mais préférentiellement à ceux qui ont une forme résistante ou qui ont déjà

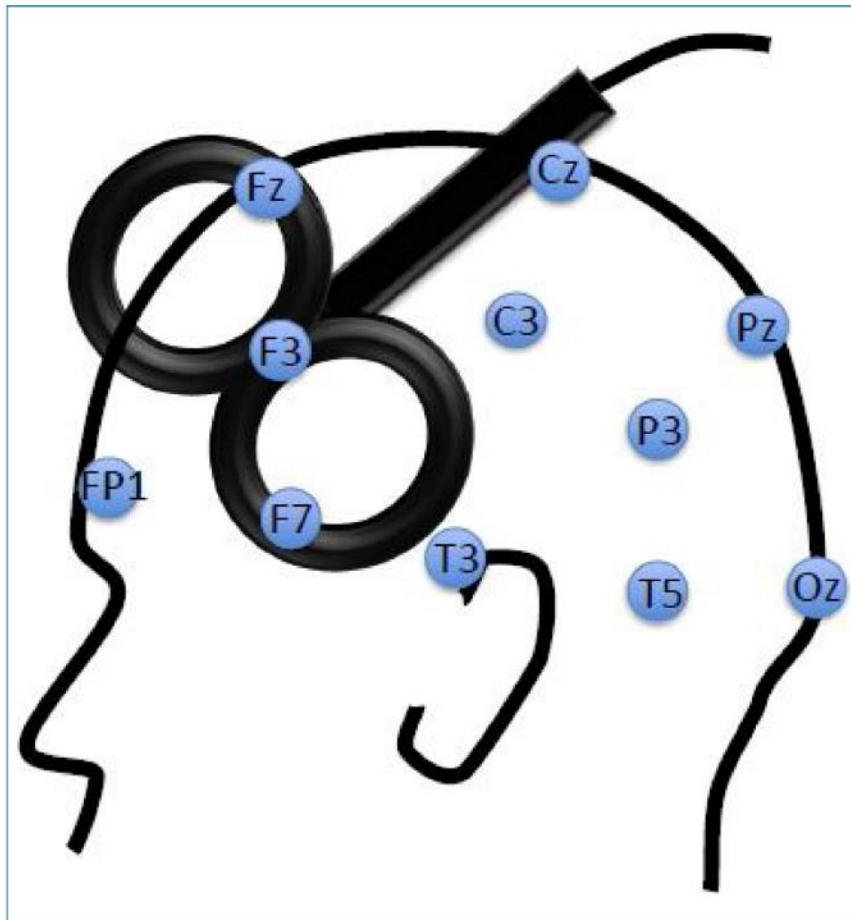


FIGURE 1
Localisation schématique de la bobine en 8 sur le cortex préfrontal dorso-latéral gauche (avec l'aimable autorisation de Jérôme Brunelin)

présenté des rechutes [104]. Des séances isolées mensuelles ne sont pas supérieures au placebo [101].

Les schémas de consolidation et d'entretien s'inspirent de ceux établis en ECT. Par exemple certains proposent 2 séances par semaine pendant 1 mois puis une séance par semaine pendant 2 mois et enfin une séance tous les 15 jours jusqu'à 12 mois [105]. Fitzgerald et al. ont suggéré l'efficacité d'un schéma dit en *cluster* lors d'une deuxième cure chez 25 sujets (5 séances sur deux jours tous les mois) avec un délai de rechute retardé à 10 mois versus moins de 3 mois lors du premier épisode [104]. L'intérêt de cette approche en *cluster* a été récemment confirmée avec l'exemple chez 281 patients randomisés en 3 groupes montrant des taux de rechutes à 12 mois de 15,9 % (antidépresseurs et mTMS), 24,2 % (mTMS seule) et

44,4 % (antidépresseurs seuls) ($p < 0,001$) [106]. Le traitement par mTMS est une stratégie possible mais doit privilégier le maintien d'un traitement antidépresseur associé, des séances suffisamment rapprochées (15 j maximum) et des protocoles bien tolérés initialement.

Les facteurs prédictifs du maintien de l'effet thérapeutique de la rTMS sont résumés dans le *tableau III*.

rTMS et association aux traitements pharmacologiques

On sait maintenant que la rTMS serait efficace en traitement adjuvant (ou « *add on* ») c'est-à-dire en potentialisation d'un traitement pharmacologique déjà en place [107] avec un potentiel d'accélération de la réponse antidépressive [5]. Dans

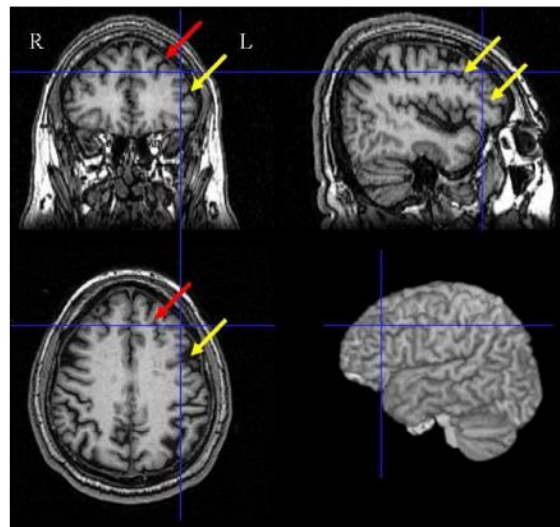


FIGURE 2

Détermination de la cible du cortex dorsolatéral préfrontal. Flèche rouge : Sillon frontal supérieur ; flèche jaune : sillon frontal inférieur (avec l'aimable autorisation de Clément Nathou)

presque toutes les études naturalistiques, les patients gardaient leur traitement pharmacologique.

La question des synergies possibles entre rTMS et les différents types de traitement pharmacologique associés reste encore posée. Il s'avère que la rTMS à haute fréquence potentialiserait la réponse au traitement sous ISRS ou tricyclique [108,109]. En revanche, dans un large essai français multicentrique (18 centres et 170 patients), alors que la stimulation à 1 Hz sur le CPFDL droit se révélerait aussi efficace que la venlafaxine dans la dépression unipolaire résistante, il n'existait pas de synergie entre les deux [110].

À l'inverse, les benzodiazépines ou certains anticonvulsivants pourraient diminuer la réponse attendue. Enfin, les antipsychotiques ne semblent pas moduler les effets thérapeutiques de la rTMS [111]. Au vu de l'impact potentiel des traitements pharmacologiques, il semble donc important de bien les renseigner dans les études à venir, en soulignant l'intérêt des études de pharmaco-TMS [112]. De plus la consommation de substances telle que la nicotine ou le sevrage pourrait modifier les effets de la stimulation cérébrale sur l'efficacité [113].

Comme pour l'ECT, il faut insister sur l'optimisation du traitement médicamenteux en fin de cure de rTMS, pour prévenir les rechutes. Il convient de porter une attention particulière au risque de crise convulsive du fait d'une polymédication avec des substances abaissant le seuil épileptogène (en sus de la privation de sommeil ou d'un éventuel trouble neurologique associé).

Considérations réglementaires, économiques et structurelles

Sur le plan réglementaire, la rTMS n'a à ce jour aucune reconnaissance officielle en France par la Haute Autorité de Santé en France et sa réalisation ne peut donc pas donner lieu à un remboursement spécifique. Des travaux récents ont démontré l'efficacité (ou coût-efficacité) supérieure de la rTMS, versus les traitements médicamenteux, dans la dépression peu sévère et non résistante, après échec d'un ou deux antidépresseurs [114,115]. Ces données plaident pour une utilisation précoce de la rTMS dans le parcours de soins des patients dépressifs peu sévères et non résistants. Par contre, dans les dépressions résistantes et sévères, l'ECT semble plus efficace que la rTMS [116,117]. Les premiers travaux médico-économiques sur la rTMS en France ont évalué le coût moyen de production d'une cure, pour la dépression, à 2000 euros, et proposé des pistes de remboursement [118,119]. L'accès à la rTMS est actuellement limité principalement en raison : 1) d'absence de remboursement ; 2) Difficultés d'accès géographique (Entre 80 et 100 centres seraient équipés en France). À notre connaissance, la pratique en France de la rTMS se fait à la fois dans le cadre de recherche, mais aussi en pratique clinique quotidienne, par des cliniciens désireux de pouvoir proposer cette alternative thérapeutique à des patients qui pourraient en relever, selon les recommandations internationales. Tous ces éléments conduisent les sociétés savantes à soutenir une demande de reconnaissance officielle de la rTMS en France [120]. L'organisation de

la rTMS comme offre de soins en France devrait être portée, idéalement, au-delà des données d'efficacité et, d'efficience, par des unités spécifiques de neuromodulation en psychiatrie [121].

Place relative de la rTMS dans les stratégies thérapeutiques des dépressions

La rTMS se positionne préférentiellement comme un traitement adjuvant aux psychotropes après échec ou efficacité partielle d'un ou deux antidépresseurs (niveau de résistance peu élevé) pour traiter des épisodes non chroniques (< 2 ans), sans critère de gravité (pas de symptômes psychotiques, d'idée suicidaire marquée, de perplexité anxieuse.) [34].

L'ECT reste le traitement de référence avec 80 à 90 % d'efficacité en première intention (en urgence le plus souvent), 70 % en cas de pharmacorésistance peu élevée, et 48 % pour les degrés élevés [122]. Même si certaines méta-analyses ont évoqué une équivalence de la rTMS et de l'ECT en l'absence de symptômes psychotiques [123] l'ECT est plus efficace que la rTMS pour le traitement de la dépression résistante. Jin et al. ont comparé 150 sujets recevant de l'ECT et 150 sujets recevant de la rTMS dans un contexte de trouble dépressif récurrent. Le taux de réponse était en faveur de l'ECT (58,7 % versus 46 %), mais avec moins de troubles cognitifs, de céphalées dans le groupe rTMS [124].

Les échecs antérieurs aux agents antidépresseurs et aux stratégies de potentialisation semblent être plus un facteur pronostique de mauvaise réponse à la rTMS qu'à l'ECT [125]. Son effet sur le risque suicidaire est moins démontré et reste à étudier, alors qu'il est rapidement maîtrisé avec l'ECT [126].

Certains argumentent à partir de séries de cas que des séances de rTMS espacées d'une ou deux semaines pourraient être une alternative à l'ECT d'entretien mensuelle [127-129]. S'il n'y a pas de contre-indication ou de refus du patient, il faut rappeler qu'à un rythme mensuel les ECT restent préférables en matière d'efficacité et ont peu d'effets indésirables mnésiques à cette fréquence [130,131].

rTMS dans les états maniaques

Dans la manie, une dizaine d'études sont actuellement publiées avec des paramètres inverses de ceux utilisés dans la dépression (hautes fréquences sur le CDLPF droit). En effet, Grisar et al. en 1998 ont montré un effet anti-maniaque de la rTMS à haute fréquence sur CDLPF droit versus le CDLPF gauche [132], et en 2004 deux autres études suggèrent l'efficacité de la rTMS dans la manie avec une réduction significative des symptômes [133,134]. Cependant les résultats ne sont pas univoques, notamment lorsqu'ils sont comparés au placebo [135,136].

rTMS dans les états mixtes

Dans l'état mixte, l'étude de Zeeuws et al. en 2011 concernait un cas de patient en état mixte résistant à l'ECT et traité avec succès par rTMS à haute fréquence sur le CDLPF gauche [137]. Puis en

2014, Pallanti et al. ont publié une étude sur l'efficacité de la rTMS à basse fréquence sur le CDLPF droit associé à un thymorégulateur dans l'état mixte [138]. Le taux de réponse (réduction des symptômes de plus de 50 %) à la HAM-D était de 46,6 % et de 15 % à la YMRS. 28,6 % des patients avaient un score HAM-D <8 en fin de traitement. Cela suggère l'efficacité potentielle de la rTMS à basse fréquence à droite en stratégie de potentialisation dans l'état mixte mais la rTMS reste à manier avec prudence compte tenu de l'instabilité de ces états, qui nécessitent souvent une hospitalisation, et le risque, bien qu'inférieur aux antidépresseurs, de virage de l'humeur déjà décrit dans cette population.

rTMS dans le risque suicidaire

Face au risque suicidaire l'efficacité de la rTMS est moins démontrée qu'avec l'ECT [126].

Une réduction significative des idées suicidaires après de hautes doses de stimulation sur des durées courtes avec un protocole accéléré en iTBS a été observée mais sans différence avec le placebo [139], tandis qu'une étude plus récente rapportait, avec le même type de protocole, une diminution significative entre la rTMS active et placebo [140]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la rTMS dans ce contexte.

rTMS dans la catatonie

Ce syndrome pourrait concerner jusqu'à 3 % des patients ayant un trouble psychiatrique chronique au cours de la vie. Il est le plus fréquemment associé au trouble bipolaire. L'intérêt de la rTMS dans la catatonie a surtout été rapportée essentiellement sous forme de case reports, dans le cadre de troubles schizophréniques [141-143], organiques [144], et dans le cas de troubles bipolaires [145].

Tolérance de la rTMS et utilisation potentielle pour des populations spécifiques et vulnérables

La tolérance des patients dépressifs traités par rTMS est bonne, en particulier sur le plan cognitif [146-148]. Les effets indésirables les plus retrouvés mais transitoires sont une contracture désagréable du scalp, des céphalées et une diminution d'acuité auditive. Dans les méta-analyses, le taux d'abandon était équivalent dans le groupe bénéficiant de la rTMS active et dans le groupe placebo. Le taux d'observance est de ce fait excellent autour de 95 % [61], versus 37 % avec les psychotropes [149]. Les études naturalistiques confirment la bonne tolérance de la rTMS dans les EDC, pour des patients qui ont un profil clinique plus hétérogène que dans les études contrôlées randomisées. Le risque épileptogène est extrêmement rare dans un protocole bien conduit avec les recommandations actuelles [150] sachant que les patients aux antécédents d'épilepsie sont par précaution exclus. Une seule crise convulsive a été rapportée [151] parmi les 12 études naturalistiques ces 10 dernières années, tandis qu'aucune n'a été observée parmi les 15 méta-analyses. La tolérance du 1 Hz est la meilleure à intensité égale, avec un risque épileptogène faible voire inexistant puisque ces

fréquences seraient même bénéfiques dans certaines formes de maladie épileptique. Ce choix de fréquence peut être recommandé en première intention.

Enfin, la rTMS est associée à une amélioration de certains critères de qualité de vie [152].

Chez l'enfant et l'adolescent, les données de la littérature, encore peu nombreuses, suggèrent une efficacité de la rTMS pour les dépressions unipolaires de l'enfant et l'adolescent, avec une bonne tolérance [153-155].

Chez la femme enceinte, la rTMS semble efficace dans la dépression perpartum, selon une revue récente de la littérature, sans effet tératogène rapporté [156]. Cette option thérapeutique serait prometteuse pour cette population où la prévalence de la dépression est élevée, avec une utilisation limitée des psychotropes, en raison de leurs effets indésirables chez le fœtus. La rTMS aurait également aussi une efficacité dans la dépression du post-partum mais les données sont encore réduites [157,158]. Elle pourrait être envisagée chez la femme allaitante, dont l'utilisation de psychotropes peut être compromise en raison de leur passage dans le lait maternel.

Chez les populations pédiatriques, les femmes enceintes et allaitantes, le principe de précaution reste de rigueur en attente d'études plus robustes portant à la fois sur l'efficacité de la rTMS et sa tolérance.

Chez la population âgée dépressive, la rTMS serait également efficace. En effet, Sayar et al. en 2013 observaient 58 % de réponses et 29 % de rémissions chez 65 patients de plus de 60 ans [159]. Atteignant jusqu'à 20 % de la population gériatrique, au-dessus de 60 ans, la dépression est associée à un mauvais pronostic, un risque plus grand de chronicité, un taux plus élevé de rechutes, de comorbidités, de troubles cognitifs, et résistance au traitement et de mortalité. Les patients âgés sont plus exposés aux effets secondaires des psychotropes. Les taux de réponse à la rTMS varieraient entre 18 et 58,5 % [160]. L'âge (au-dessus de 60 ans) a été dans un premier temps considéré comme un facteur prédictif d'une moins bonne réponse à la rTMS. Avec l'optimisation des paramètres (intensité plus forte, nombre plus important de pulses et de sessions) ce n'est plus le cas aujourd'hui [161]. Ces données sont confirmées par les études naturalistiques. Ainsi, Ciobanu et al., en 2013, suggèrent à partir de 93 cas que la rTMS conserve son intérêt en cas de pharmacorésistance que l'on soit âgé de moins de 65 ans ou plus [18]. Si cette efficacité diminue proportionnellement avec l'âge [162], il semble que ce soit en lien avec le degré d'atrophie cérébrale [163]. Une corrélation inverse entre le volume du cortex frontal et la réponse à la rTMS a été mise en évidence [164].

Il n'y a donc aucune raison de renoncer à cette thérapeutique très bien tolérée chez cette population [160], qui plus est particulièrement sensible aux effets indésirables des psychotropes.

Pour les populations intolérantes aux traitements psychotropes et/ou comorbides, la rTMS pourrait, en raison de sa très bonne tolérance sur les plans cardio-vasculaire, métabolique, extra-pyramidal, hépatique, rénal, sexuel, ou encore sur le poids ou la cognition [165] et son absence connue de risque d'interactions pharmacologiques, être une indication préférentielle en cas de dépression, comme le suggère son utilisation dans le cadre de la psychiatrie de liaison [166].

Conclusion et perspectives

Ce qui est acquis

L'efficacité de la rTMS n'est plus à démontrer dans le traitement curatif de l'épisode dépressif caractérisé – avec le meilleur niveau de preuve scientifique dans le traitement de la dépression unipolaire (niveau A, « efficacité incontestable ») – y compris sévère et résistant aux antidépresseurs à condition de respecter un nombre de séances suffisant (20 à 30) et d'utiliser des paramètres efficaces (> 1200 stimuli par séance, une intensité autour de 110 % par exemple pour la haute fréquence) et une localisation précise de la cible (neuronavigation notamment ou méthode Beam). La bonne tolérance globale de cette thérapeutique est confirmée.

Cette revue didactique rapporte une réelle cohérence entre les méta-analyses et ce qui est constaté en pratique clinique quotidienne, dans les études naturalistiques. Il est rassurant de pouvoir confirmer son efficacité avec des patients moins strictement sélectionnés en termes de comorbidités et de conclure à des résultats similaires. Une meilleure réponse est attendue chez : le sujet de moins de < 65 ans, mais sans exclure le sujet âgé, présentant une dépression de moins de 2 ans, une résistance à 1 ou 2 lignes de traitement, une intensité modérée de l'épisode, un ralentissement psychomoteur, ou une réponse antérieure à la TMS.

Les données scientifiques actuelles nous permettent déjà de proposer un outil thérapeutique de plus dans la prise en charge de cette maladie. Il est maintenant évident que les paramètres sont à adapter aux patients (cure antérieure efficace, âge, symptomatologie, tolérance etc.).

Ce qui reste à confirmer et à explorer

Sur le plan scientifique, la comparaison de nouveaux protocoles (hautes doses, cTBS, iTBS, deep TMS...) aux protocoles standards [167] et au placebo devrait ouvrir la porte à une meilleure efficacité thérapeutique, sur des séances plus courtes, éventuellement pluriquotidiennes et plus facilement reproductibles (traitement de maintenance) [168]. L'identification de facteurs prédictifs de réponse et notamment la personnalisation des traitements via des biomarqueurs basés sur les circuits cérébraux d'intérêt en fonction des sous-type de dépression est un enjeu majeur des années à venir [169,170]. Les études doivent désormais mettre l'accent sur les effets longitudinaux et le design de schémas d'entretien pratiques et efficaces. Une étude

multicentrique française (318 patients, 17 centres) vient de débiter pour évaluer l'intérêt médico-économique de séance de maintenance à 1 an et 2 ans [171].

Les interactions, ainsi que le séquençage optimal entre la rTMS et les traitements psychotropes restent à définir. Des recherches sont également nécessaires pour mieux articuler le traitement par rTMS avec les autres modalités de prises en charge (biologiques, psychologiques, et environnementales) ciblées sur la trajectoire individuelle du malade. Par exemple la combinaison

d'approches cognitives avec la stimulation de façon ciblée pourrait créer des synergies pour moduler les processus neuronaux comme la neuroplasticité. Enfin, l'intérêt de la rTMS dans les états mixtes, les états maniaques, la catatonie et le risque suicidaire reste également à préciser.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* 2005;31(2):182-94.
- [2] Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125(11):2150-206.
- [3] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2016;61(9):561-75.
- [4] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39.
- [5] Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013;74(2):e122-9.
- [6] Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychol Med* 2014;44(2):225-39.
- [7] Höflich G, Ruhmann S, Scholl H-P, Danos P, Hawellek B. Seizure duration and therapeutic efficacy of ECT in therapy refractory depression. *Neuropsychopharmacology* 1993;3(3):323.
- [8] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet Lond Engl* 1996;348(9022):233-7.
- [9] George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6(14):1853-6.
- [10] George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):962-70.
- [11] Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, Kathmann N, Mikhaiel P, Ella R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(4):638-45.
- [12] Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):835-45.
- [13] Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005;137(1-2):1-10.
- [14] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62(11):1208-16.
- [15] Leggett LE, Soril LJ, Coward S, Lorenzetti DL, MacKean G, Clement FM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adult and youth populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17(6). <http://dx.doi.org/10.4088/PCC.15r01807> [eCollection 2015].
- [16] Frank E, Eichhammer P, Burger J, Zowe M, Landgrebe M, Hajak G, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression: feasibility and results under naturalistic conditions: a retrospective analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(4):261-6.
- [17] Berlim MT, McGirr A, Beaulieu M-M, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: a prospective 4-week naturalistic trial. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):312-7.
- [18] Ciobanu C, Girard M, Marin B, Labrunie A, Malauzat D. rTMS for pharmacoresistant major depression in the clinical setting of a psychiatric hospital: effectiveness and effects of age. *J Affect Disord* 2013;150(2):677-81.
- [19] Rostami R, Kazemi R, Nitsche MA, Gholipour F, Salehinejad MA. Clinical and demographic predictors of response to rTMS treatment in unipolar and bipolar depressive disorders. *Clin Neurophysiol* 2017;128(10):1961-70.
- [20] Garcia-Toro M. Acute manic symptomatology during repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with bipolar depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1999;175:491.
- [21] Huang C-C, Su T-P, Shan I-K. A case report of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced mania. *Bipolar Disord* 2004;6(5):444-5.
- [22] Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, Psarros C, Masdrakis V, Politis A, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2003;18(4):196-8.
- [23] Philip NS, Carpenter SL. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced hypomanic symptoms in a woman with a history of electroconvulsive therapy induced mania: a case report. *F1000Res* 2013;2:284.
- [24] Ozten E, Sayar GH, Karamustafalioglu O. Hypomanic shift observed during rTMS treatment of patients with unipolar depressive disorder: four case reports. *Ann Gen Psychiatry* 2013;12(1):12.
- [25] Bulteau S, Doligez N, Victorri-Vigneau C, Laforgue E, Guitteny M, Sauvaget A, et al. Les antidépresseurs ont-ils encore un intérêt dans la dépression bipolaire ? *Ann Med-Psychol* 2016;174(1):64-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2015.12.009>.
- [26] Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression:

- focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):119-30.
- [27] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
- [28] Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006;67(5):688-95.
- [29] Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7(6):855-63.
- [30] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10131):1683-92. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30295-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30295-2).
- [31] Berlim MT, McGirr A, Beaulieu MM, Turecki G. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting strategy in severe treatment-resistant major depression: a prospective 4-week naturalistic trial. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):312-7.
- [32] Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(2):522-34.
- [33] National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: the NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2018.
- [34] 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* 2018;20(2):97-170.
- [35] Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(1):2-58.
- [36] Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord* 2002;4:94-5.
- [37] Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord* 2003;5(1):40-7.
- [38] Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (TMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord* 2009;11(1):76-81.
- [39] Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Electrophysiological correlates of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res* 2016;240:364-75.
- [40] Li X, Nahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS. Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 2004;20(2):98-100.
- [41] Li X, Fryml L, Rodriguez JJ, Taylor J, Borckardt JJ, Short B, et al. Safe management of a bipolar depressed patient with prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over 7 years and > 2 million stimuli. *Brain Stimulat* 2014;7(6):919-21.
- [42] Hu S-H, Lai J-B, Xu D-R, Qi H-L, Peterson BS, Bao A-M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with quetiapine in treating bipolar II depression: a randomized, double-blinded, control study. *Sci Rep* 2016;6:30537.
- [43] Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, McQueen S, Wambeek LE, Daskalakis ZJ. A negative double-blind controlled trial of sequential bilateral rTMS in the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2016;198:158-62.
- [44] Aliño JLL-I, Jiménez JLP, Flores SC, Alcocer MIL. Efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) in depression: naturalistic study. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2):87-93.
- [45] Kelly MS, Oliveira-Maia AJ, Bernstein M, Stern AP, Press DZ, Pascual-Leone A, et al. Initial response to transcranial magnetic stimulation treatment for depression predicts subsequent response. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017;29(2):179-82.
- [46] Brakemeier E-L, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *J Affect Disord* 2008;108(1-2):59-70.
- [47] Dumas R, Padovani R, Richieri R, Lançon C. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: response factor]. *Encephale* 2012;38(4):360-8.
- [48] Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC, Dretsch MN, Williams KA, Cole JT. Severity of depression predicts remission rates using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry* 2015;6:114.
- [49] Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ, Daskalakis ZJ. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016;33(8):746-53.
- [50] Beuzon G, Timour Q, Saoud M. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of major depressive disorder. *Encephale* 2017;43(1):3-9.
- [51] Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry* 1999;46(12):1603-13.
- [52] Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, Wu G-R, Van Hove C, Audenaert K, et al. The impact of accelerated HF-rTMS on the subgenual anterior cingulate cortex in refractory unipolar major depression: insights from 18FDG PET brain imaging. *Brain Stimulat* 2015;8(4):808-15.
- [53] Richieri R, Boyer L, Fariße J, Colavolpe C, Mundler O, Lançon C, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1715-22.
- [54] Arns M, Drinkenburg WH, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in depression. *Brain Stimulat* 2012;5(4):569-76.
- [55] Furtado CP, Hoy KE, Maller JJ, Savage G, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study. *Brain Stimulat* 2013;6(3):346-54.
- [56] Blumberger DM, Maller JJ, Thomson L, Mulsant BH, Rajji TK, Maher M, et al. Unilateral and bilateral MRI-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a randomized controlled study. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2016;41(4):E58-66.
- [57] Silverstein WK, Noda Y, Barr MS, Vila-Rodriguez F, Rajji TK, Fitzgerald PB, et al. Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a systematic review. *Depress Anxiety* 2015;32(12):871-91.
- [58] Huang C-C, Wei I-H, Chou Y-H, Su T-P. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(6):821-31.
- [59] Berlim MT, McGirr A, Beaulieu M-M, Van den Eynde F, Turecki G. Are neuroticism and extraversion associated with the

- antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? An exploratory 4-week trial. *Neurosci Lett* 2013;534:306–10.
- [60] Siddiqi SH, Chockalingam R, Cloninger CR, Lenze EJ, Cristancho P. Use of the temperament and character inventory to predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression. *J Psychiatr Pract* 2016;22(3):193–202.
- [61] Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116(3):165–73.
- [62] Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, et al. Meta-review of meta-analytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH* 2011;7:167–77.
- [63] Chen J, Zhou C, Wu B, Wang Y, Li Q, Wei Y, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res* 2013;210(3):1260–4.
- [64] Höppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schläpke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(2):103–9.
- [65] Fitzgerald PB. Is it time to introduce repetitive transcranial magnetic stimulation into standard clinical practice for the treatment of depressive disorders? *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37(1):5–11 [discussion 12–14].
- [66] Fitzgerald PB, Huntsman S, Gunewardene R, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A randomized trial of low-frequency right-prefrontal-cortex transcranial magnetic stimulation as augmentation in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9(6):655–66.
- [67] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2009;26(3):229–34.
- [68] Isenberg K, Downs D, Pierce K, Svarakic D, Garcia K, Jarvis M, et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free, treatment-resistant depressed patients. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17(3):153–9.
- [69] Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(2):179–86.
- [70] Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience* 2010;167(2):323–8.
- [71] Rossini D, Lucca A, Magri L, Malaguti A, Smeraldi E, Colombo C, et al. A symptom-specific analysis of the effect of high-frequency left or low-frequency right transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychobiology* 2010;62(2):91–7.
- [72] Eche J, Mondino M, Haesebaert F, Saoud M, Poulet E, Brunelin J. Low- vs high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for refractory depression. *Front Psychiatry* 2012;3:13.
- [73] Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110 % of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex. *Brain Stimulat* 2014;7(1):36–41.
- [74] Berlin MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(4):543–51.
- [75] Fitzgerald PB, McQueen S, Herring S, Hoy K, Segrave R, Kulkarni J, et al. A study of the effectiveness of high-frequency left prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression in patients who have not responded to right-sided stimulation. *Psychiatry Res* 2009;169(1):12–5.
- [76] Mutz J, Edgcombe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:291–303. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.015> [Epub 2018 May 12].
- [77] Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2009;66(5):509–15.
- [78] Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulat* 2009;2(1):50–4.
- [79] Mir-Moghtadaei A, Caballero R, Fried P, Fox MD, Lee K, Giacobbe P, et al. Concordance between BeamF3 and MRI-neuronavigated target sites for repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulat* 2015;8(5):965–73.
- [80] Trojak B, Meille V, Chauvet-Gelinier JC, Bonin B. Further evidence of the usefulness of MRI-based neuronavigation for the treatment of depression by rTMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(2):E30–1 [Spring].
- [81] Rusjan PM, Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Maller JJ, Fitzgerald PB, et al. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. *Hum Brain Mapp* 2010;31(11):1643–52.
- [82] Ahdab R, Ayache SS, Brugière P, Goujon C, Lefaucheur JP. Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010;40(1):27–36.
- [83] Trojak B, Meille V, Jonval L, Schuffenecker N, Haffen E, Schwan R, et al. Interest of targeting either cortical area Brodmann 9 or 46 in rTMS treatment for depression: a preliminary randomized study. *Clin Neurophysiol* 2014;125(12):2384–9.
- [84] Pommier B, Vassal F, Boutet C, Jeannin S, Peyron R, Faillenot I. Easy methods to make the neuronavigated targeting of DLPFC accurate and routinely accessible for rTMS. *Neurophysiol Clin* 2017;47(1):35–46.
- [85] Luber BM, Davis S, Bernhardt E, Neacsu A, Kwapil L, Lisanby SH, et al. Using neuroimaging to individualize TMS treatment for depression: toward a new paradigm for imaging-guided intervention. *Neuroimage* 2017;148:1–7.
- [86] Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 2018;35(5):468–80.
- [87] Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2014;76(3):176–85.
- [88] Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord* 2013;144(1–2):153–9.
- [89] Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2016;209(3):222–8.
- [90] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al. Repetitive

- transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74(2):143-52.
- [91] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45(2):201-6.
- [92] Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, Hennig-Fast K, Reinl M, Karch S, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2009;65(9):778-84.
- [93] Berliri MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2017;90:102-9.
- [94] Baeken C. Accelerated rTMS: a potential treatment to alleviate refractory depression. *Front Psychol* 2018;9:2017.
- [95] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. American Psychiatric Association Council on Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79(1). <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16cs10905> [pii: 16cs10905].
- [96] Teng S, Guo Z, Peng H, Xing G, Chen H, He B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: session-dependent efficacy: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2017;41:75-84.
- [97] Kedzior KK, Reitz SK, Azorina V, Loo C. Durability of the antidepressant effect of the high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the absence of maintenance treatment in major depression: a systematic review and meta-analysis of 16 double-blind, randomized, sham-controlled trials. *Depress Anxiety* 2015;32(3):193-203.
- [98] Demirtas-Tatlidede A, Mechanic-Hamilton D, Press DZ, Pearlman C, Stern WM, Thall M, et al. An open-label, prospective study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the long-term treatment of refractory depression: reproducibility and duration of the antidepressant effect in medication-free patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69(6):930-4.
- [99] Dunner DL, Aaronson ST, Sackeim HA, Janicak PG, Carpenter LL, Boyadjis T, et al. A multisite, naturalistic, observational study of transcranial magnetic stimulation for patients with pharmacoresistant major depressive disorder: durability of benefit over a 1-year follow-up period. *J Clin Psychiatry* 2014;75(12):1394-401.
- [100] Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, Oliveira-Maia AJ. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2019;12(1):119-28.
- [101] Philip NS, Dunner DL, Dowd SM, Aaronson ST, Brock DG, Carpenter LL, et al. Can medication free, treatment-resistant, depressed patients who initially respond to tms be maintained off medications? A prospective, 12-month multisite randomized pilot study. *Brain Stimul* 2016;9(2):251-7.
- [102] Pradhan B, Parikh T, Makani R, Sahoo M. Ketamine, transcranial magnetic stimulation, and depression specific yoga and mindfulness based cognitive therapy in management of treatment resistant depression: review and some data on efficacy. *Depress Res Treat* 2015;2015:842817.
- [103] Richieri R, Guedj E, Michel P, Loundou A, Auquier P, Lançon C, et al. Maintenance transcranial magnetic stimulation reduces depression relapse: a propensity-adjusted analysis. *J Affect Disord* 2013;151(1):129-35.
- [104] Fitzgerald PB, Grace N, Hoy KE, Bailey M, Daskalakis ZJ. An open label trial of clustered maintenance rTMS for patients with refractory depression. *Brain Stimul* 2013;6(3):292-7.
- [105] Haesebaert F, Moirand R, Schott-Pethelaz A-M, Brunelin J, Poulet E. Usefulness of repetitive transcranial magnetic stimulation as a maintenance treatment in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(1):74-8.
- [106] Wang HN, Wang XX, Zhang RG, Wang Y, Cai M, Zhang YH, et al. Clustered repetitive transcranial magnetic stimulation for the prevention of depressive relapse/recurrence: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* 2017;7(12):1292.
- [107] Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry* 2014;14:342.
- [108] Wang Y-M, Li N, Yang L-L, Song M, Shi L, Chen W-H, et al. Randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine for the treatment of patients with first-episode major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2017;254:18-23.
- [109] Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57(2):162-6.
- [110] Brunelin J, Jalenques I, Trojak B, Attal J, Szekely D, Gay A, et al. The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul* 2014;7(6):855-63.
- [111] Schulze L, Remington G, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, et al. Effect of antipsychotic pharmacotherapy on clinical outcomes of intermittent theta-burst stimulation for refractory depression. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2017;31(3):312-9.
- [112] Goldsworthy MR, Müller-Dahlhaus F, Ridding MC, Ziemann U. Resistant against de-depression: LTD-like plasticity in the human motor cortex induced by spaced cTBS. *Cereb Cortex* 2015;25(7):1724-34.
- [113] Poulet E, Galvao F, Haffen E, Szekely D, Brault C, Haesebaert F, et al. Effects of smoking status and MADRS retardation factor on response to low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2016;38:40-4.
- [114] Voigt J, Carpenter L, Leuchter A. Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis. *PLoS One* 2017;12(10):e0186950.
- [115] Nguyen KH, Gordon LG. Cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation versus antidepressant therapy for treatment-resistant depression. *Value Health* 2015;18(5):597-604.
- [116] Vallejo-Torres L, Castilla I, González N, Hunter R, Serrano-Pérez P, Perestelo-Pérez L. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy compared to repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant severe depression: a decision model. *Psychol Med* 2015;45(7):1459-70. <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714002554> [Epub 2014 Oct 30].
- [117] Ghiasvand H, Moradi-Joo M, Abolhassani N, Ravaghi H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S. Economic evaluation of resistant major depressive disorder treatment in Iranian population: a comparison between repetitive transcranial magnetic stimulation with electroconvulsive. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:330.
- [118] Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Tricot R, et al. Hospital production cost of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;63(4):268-74.
- [119] Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon L-O, Riche V-P, Mauduit N, Leux C, et al. Treating depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): which repayment of a leading activity in psychiatry? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(3):241-6.
- [120] Haffen E, Poulet E, Sauvaget A, Szekely D, Lefaucheur JP. A quand la reconnaissance de la stimulation magnétique transcrânienne en France ? In: *Le Monde Sciences et Médecine*. 2017;7.

- [121] Sauvaget A, Poulet E, Mantovani A, Bulteau S, Damier P, Moutaud B, et al. The psychiatric neuromodulation unit: implementation and management. *J ECT* 2018;34(4):211-9.
- [122] Heijnen WT, Birkenhäger TK, Wierdsma AJ, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(5):616-9.
- [123] Ren J, Li H, Palaniyappan L, Liu H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;51:181-9.
- [124] Jin X-L, Xu W-Q, Le Y-J, Dai X-K. Long-term effectiveness of modified electroconvulsive therapy compared with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of recurrent major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 2016;204(6):479-82.
- [125] Rasmussen KG, Mueller M, Knapp RG, Husain MM, Rummans TA, Sampson SM, et al. Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1701-6.
- [126] Keshkar M, Ghanizadeh A, Firoozabadi A. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for the treatment of major depressive disorder, a randomized controlled clinical trial. *J ECT* 2011;27(4):310-4.
- [127] Brunelin J, Ben Maklouf W, Nicolas A, Saoud M, Poulet E. Successful switch to maintenance rTMS after maintenance ECT in refractory bipolar disorder. *Brain Stimulat* 2010;3(4):238-9.
- [128] Cristancho MA, Helmer A, Connolly R, Cristancho P, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation maintenance as a substitute for maintenance electroconvulsive therapy: a case series. *J ECT* 2013;29(2):106-8.
- [129] Noda Y, Daskalakis ZJ, Ramos C, Blumberger DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation to maintain treatment response to electroconvulsive therapy in depression: a case series. *Front Psychiatry* 2013;4:73.
- [130] Vothknecht S, Kho KH, van Schaick HW, Zwiderman AH, Middelkoop H, Blansjaar BA. Effects of maintenance electroconvulsive therapy on cognitive functions. *J ECT* 2003;19(3):151-7.
- [131] Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT* 2010;26(3):186-95.
- [132] Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1608-10.
- [133] Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M, Lipski H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Res* 2004;128(2):199-202.
- [134] Michael N, Erfurth A. Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord* 2004;78(3):253-7.
- [135] Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord* 2009;117(3):146-50.
- [136] Kapsan A, Yaroslavsky Y, Applebaum J, Belmaker RH, Grisaru N. Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003;5(1):36-9.
- [137] Zeeuws D, De Rycker K, De Raedt R, De Beyne M, Baeken C, Vanderbruggen N. Intensive high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in an electroconvulsive shock therapy-resistant bipolar I patient with mixed episode. *Brain Stimulat* 2011;4(1):46-9.
- [138] Pallanti S, Grassi G, Antonini S, Quercioli L, Salvadori E, Hollander E. rTMS in resistant mixed states: an exploratory study. *J Affect Disord* 2014;157:66-71.
- [139] George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, et al. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. *Brain Stimulat* 2014;7(3):421-31.
- [140] Desmyter S, Duprat R, Baeken C, Van Autreve S, Audenaert K, van Heeringen K. Accelerated intermittent theta burst stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: a randomized, sham-controlled trial. *Front Hum Neurosci* 2016;10:480.
- [141] Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Catatonia treated with transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1630.
- [142] Saba G, Rocamora JF, Kalalou K, Benadhira R, Plaze M, Aubriot-Delmas B, et al. Catatonia and transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1794.
- [143] Trojak B, Meille V, Bonin B, Chauvet-Geliner J-C. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of catatonia: an alternative treatment to electroconvulsive therapy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26(2):E42-3.
- [144] Kate MP, Raju D, Vishwanathan V, Khan FR, Nair, Thomas SV. Successful treatment of refractory organic catatonic disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(3):E2-3.
- [145] Di Michele V, Bolino F. A novel treatment option of bipolar depression with psychotic and catatonic features. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28(4):364-5.
- [146] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117(1):105-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-009-0333-7> [Epub 2009 Oct 27. Review].
- [147] Hoy KE, Segrave RA, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Investigating the relationship between cognitive change and antidepressant response following rTMS: a large scale retrospective study. *Brain Stimulat* 2012;5(4):539-46.
- [148] Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Soc Behav Cogn Neurosci* 2014;27(2):77-87.
- [149] Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2002;180:104-9.
- [150] Galinowski A, Pretalli J-B, Haffen E. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie : principes, utilisation pratique, effets secondaires et sécurité d'emploi. *Ann Med-Psychol Rev Psychiatr* 2010;168(5):382-6.
- [151] Carpenter L, Janicak P, Aaronson S, A. Boyadjis T, Brock T, Cook I, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depress Anxiety* 2012;29(7):587-96.
- [152] Solvason HB, Husain M, Fitzgerald PB, Rosenquist P, McCall WW, Kimball J, et al. Improvement in quality of life with left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: acute and six month outcomes. *Brain Stimulat* 2014;7(2):219-25.
- [153] Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. *Brain Stimulat* 2014;7(1):7-12.
- [154] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimulat* 2015;8:76-87.
- [155] van der Meersche S, Lemmens G, Matton C, Baeken C. Non-invasive neurostimulation in the treatment of child and adolescent psychiatry. *Tijdschr Psychiatr* 2017;59(10):650-4.
- [156] Felipe RM, Ferrão YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: a review. *Trends Psychiatry Psychother* 2016;38(4):190-7.
- [157] Myczkowski ML, Dias AM, Luvisotto T, Arnaut D, Bellini BB, Mansur CG, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:491-500.

- [158] Garcia KS, Flynn P, Pierce KJ, Caudle M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treats postpartum depression. *Brain Stimul* 2010;3(1):36-41.
- [159] Hizli Sayar G, Ozten E, Tan O, Tarhan N. Transcranial magnetic stimulation for treating depression in elderly patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:501-4.
- [160] Sabesan P, Lankappa S, Khalifa N, Krishnan V, Gandhi R, Palaniyappan L. Transcranial magnetic stimulation for geriatric depression: promises and pitfalls. *WJP* 2015;5(2):170-213.
- [161] Iriate IG, George MS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the elderly. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20(1):507-8 [Springer US].
- [162] Pallanti S, Cantisani A, Grassi G, Antonini S, Cecchelli C, Burian J, et al. rTMS age-dependent response in treatment-resistant depressed subjects: a mini-review. *CNS Spectr* 2012;17(1):24-30.
- [163] Trojak B, Meille V, Rouaud O, Chauvet-Gelinier J-C, Bonin B. Should we consider the depth of the cortex for the use of rTMS? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(2):E3-4.
- [164] Manes F, Jorge R, Morcuende M, Yamada T, Paradiso S, Robinson RG. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 2001;13(2):225-31.
- [165] Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, Wu SS, Triggs WJ, Heilman KM. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol* 2014;27(2):77-87.
- [166] Vallengo LCL, Benseñor IM, Lotufo PA, Fraguas Jr R, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation in consultation-liaison psychiatry. *Braz J Med Biol Res* 2013;46(10):815-23.
- [167] Bulteau S, Sébille V, Fayet G, Thomas-Ollivier V, Deschamps T, Bonnin-Rivalland A, et al. Efficacy of intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS) and 10-Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18(1):17.
- [168] Benadhira R, Thomas F, Bouaziz N, Braha S, Andrianisaina PS-K, Isaac C, et al. A randomized, sham-controlled study of maintenance rTMS for treatment-resistant depression (TRD). *Psychiatry Res* 2017;258:226-33.
- [169] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23(1):28-38.
- [170] Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence. *Brain Stimul* 2013;6(3):231-40.
- [171] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03701724>.
- [172] Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med* 2013;43(11):2245-54.
- [173] Chen J-J, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, et al. Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2014;219(1):51-7.
- [174] Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75(5):477-89.
- [175] Kedzior KK, Reitz SK. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in depression- reanalysis of data from meta-analyses up to 2010. *BMC Psychol* 2014;2(1):39.
- [176] Zhang YQ, Zhu D, Zhou XY, Liu YY, Qin B, Ren GP, et al. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(3):198-206.
- [177] Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, Fan SH, Xie P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res* 2017;320:30-6.
- [178] Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16(5):1-66.
- [179] Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella AR, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. Naturalistic study of the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive relapse. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40(9):764-8.
- [180] Cohen RB, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F. Clinical predictors associated with duration of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for remission in bipolar depression: a naturalistic study. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(9):679-81.
- [181] Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* 2012;66(3):141-8.
- [182] Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, Cristancho P, O'Reardon JP. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):e567-73.
- [183] Galletly CA, Carnell BL, Clarke P, Gill S. A comparison of right unilateral and sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a naturalistic clinical Australian study. *J ECT* 2017;33(1):58-62.
- [184] Taylor SF, Bhati MT, Dubin MJ, Hawkins JM, Lisanby SH, Morales O, et al. A naturalistic, multi-site study of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for depression. *J Affect Disord* 2017;208:284-90.
- [185] Carnell BL, Clarke P, Gill S, Galletly CA. How effective is repetitive transcranial magnetic stimulation for bipolar depression? *J Affect Disord* 2017;209:270-2.

ANNEXE 18 : Repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to improve Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment-Resistant Depression : a report of two cases. (Rothärmel et al., 2018).

Repeated Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to improve Electroconvulsive Therapy (ECT) in Treatment-Resistant Depression: a report of two cases

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is an important and worldwide health problem with almost 121 million affected people. Its entire life prevalence is 5 to 15% (1). Suicide is the major complication of depression. Among inpatients, the risk of completed suicide is as high as 20-fold compared with the normal population (2). Approximately 20 % of the depressive episodes become chronic and 30 % of all the depressions do not respond to antidepressant treatments (3). The pharmacological resistance, the time needed for drugs to be effective and the severity of complications of MDD (suicide, undernutrition or dehydration) are major problematics for MDD caregivers.

Electroconvulsive therapy (ECT) remains one of the most effective interventions for MDD (4). It is indicated in cases of MDD when adequate antidepressant treatment proves to be ineffective or intolerable or when the severity of symptoms requests a rapid response. However, this response remains partial. A recent meta-analysis showed only a rate of remission under ECT in 48 % at the patients presenting a resistant depression maybe due to the fact that some of the patients had a seizure threshold over the maximum intensity able to be delivered by our devices (5). According to Lysanby, 5 to 10 % of the patients would have a seizure threshold particularly raised (6). Furthermore, ECT can result in both anterograde and retrograde memory impairments. These unwanted effects increase with the number of sessions of ECT and the intensity of the stimulation (7).

High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (HF-rTMS) is a non-invasive instrumental therapy which had proven its efficiency in MDD but its appropriate part in the therapeutic decision tree is not clearly defined to date (8, 9, 10). Nevertheless, rTMS is an accepted, evidence-based treatment option by the American Psychiatric Association (APA), the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), and the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP).

We were interested in the possibility to improve the treatment by ECT thanks to rTMS, knowing that rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and ECT appear to have a similar cortical GABAergic activity, according to the studies on the neuroexcitability. Our hypothesis is that the realization of sessions of HF-rTMS of the left DLPFC would allow

to expose in a repeated way the receptors GABA to their substrate and thus to have a role of onset before the realization of ECT sessions which would be more quickly effective.

We present here the cases of two patients treated for refractory MDD. They benefited from a treatment by rTMS in the lapse of time necessary for the implementation of a ECT cure and the obtained results were in the sense of a possible potentiation of these two treatments.

Case reports

The first patient was a 27-year-old woman with a bipolar disorder type 1 diagnosed at the age of 22. She presented a depressive state evolving for 9 months. She received aripiprazole and lithium, after having tested several mood stabilizers and even antidepressants. The symptoms of depression were a major psychomotor retardation, a depressed mood, crying, anxiety and suicidal ideations. She received 10 HF-rTMS sessions of the left DLPFC followed by a bitemporal electroconvulsive therapy. The suicidal ideation disappeared and her mood improved after the third session of ECT.

The second patient was a 39-year-old woman with refractory recurrent depression and histories of suicide attempts. Her current treatment included sertraline, lithium and loxapine. At admission, she presented a psychomotor retardation, anhedonia, anxiety, sleep disturbances and suicidal ideations. She received 7 sessions of HF-rTMS before electroconvulsive therapy. The patient was released from the hospital after the sixth ECT session.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation was administered by a MagPro magnetic stimulator with a figure 8 coil. The left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was stimulated at high-frequency (20 Hz, 90% of the motor threshold, 20 trains of 2 seconds with an intertrain interval of 60 seconds) (11, 12). Before each session, motor threshold (MT) was visually determined over the left primary motor cortex by finding the minimal intensity that produced five abductions out ten stimulations of the right abductor pollicis brevis (thumb). Stimulations were performed over the left DLPFC at a point 5 cm anterior to the point at which the MT was determined. Patients received daily sessions during two weeks (10 sessions in all). The ECT device used was a spectrum 5000Q, MECTA. The anesthetic medications that were used were propofol at 1-2 mg/kg and suxamethonium at 0.3-0.8 mg/kg. The treatment was realized in bitemporal (site of stimulation allowing to obtain a faster efficiency). A titration was realized to define the individual seizure threshold of the patient (13). Once the seizure threshold determined, the first therapeutic stimulation was then processed. The dose delivered for the therapeutic stimulation was of twice the seizure

threshold. In the case of the patient 1, the operator chose to gradually increase the dose delivered by considering that the seizure threshold of the patients increased during the cure of ECT (14). In the case of the patient 2, the operator preferred to keep the same dose delivered as long as the duration of the electric crisis exceeded 20 seconds.

For both patients, the seizure duration were longer with lower stimulus intensity than expected based on our experience with other patients with the same medical condition (Table 1). Thus, the two patients improved after 3 to 6 sessions of ECT. The ECT sessions were continued as maintenance treatment. Except for stiffness for the first patient after the first session, the patients did not report side effect, including cognitive impairment, during the treatment. The seizure characteristics are shown in the table 1.

Table 1: seizure characteristics

Discussion

Neuro-cortical excitability was studied in patients with Major Depressive Disorder. Various studies have demonstrated a decrease in ICI (intracortical inhibition) and CSP (cortical silent period) during MDD, indicating a probable involvement of the GABAergic system as a whole (GABA-A and GABA-B).

Furthermore, the intrathecal administration of the agonist of GABA-B receptors baclofen increased CSP and different authors highlighted decreased GABA concentrations in the occipital cortex and in the prefrontal areas of the brain (including DLPFC) (15, 16, 17, 18). Moreover, the normalization of the prefrontal GABA rate is associated with remission in MDD (19). All together, these results are in favor of a decrease of GABAergic transmission in depression resulting in changes in measures of neuro-excitability: decrease in CSP and ICI.

Authors showed an up-regulation of the GABA-B receptors in the brain of rats after ECT sessions and an increase of the brain GABA rates as well as an increased activity of the GABA-B after treatment with ECT in humans (20, 21, 22). However, a single session of ECT does not increase CSP 23 while several ECT increase CSP (24), a finding consistent with GABAergic activity of ECT. Transcranial magnetic stimulation also increases the CSP and depressed patients who responded to the high frequency rTMS (20Hz) of the left DLPFC have an increase of CSP and ICI (25, 26, 27). Change of ICI was correlated with improved HAM-D score (Hamilton Rating Scale for Depression) (28).

This results support the view that changes in the CSP are only detectable after a significant activation of inhibitory interneurons, suggesting that activation of GABA-B receptors requires prolonged exposure to GABA or strong GABA concentration (29).

Therefore, left DLPFC High-rTMS and ECT seem to have the same effect on cortical GABAergic activity with an increase in brain GABA rates and neuroexcitability changes. We could expect that high frequency rTMS of the left DLPFC would repeatedly expose GABA receptors to their substrate and it would have a priming role before performing ECT sessions which would be more quickly effective.

Conclusions

For those two patients, we observed longer seizure duration with low electrical charges and an earlier improvement than for those treated by ECT alone. Indeed, the cure of ECT requires 8 to 12 sessions to obtain a sufficient clinical improvement (30). Our two patients showed an obvious clinical improvement only after only the 3rd and the 6th ECT sessions. These cases suggest that the addition of rTMS sessions in a cure of ECT could represent an efficient and safe treatment for resistant depression.

Disclosures

The authors of this paper do not have any commercial associations that might pose a conflict of interest in connection with this manuscript.

Table

Table 1: seizure characteristics

	Patient 1		Patient 2	
	<i>Charge (mC)</i>	<i>Seizure duration (sec)</i>	<i>Charge (mC)</i>	<i>Seizure duration (sec)</i>
ECT 1	33.6	> 40	24	> 60
ECT 2	72	23	52,8	20
ECT 3	153,6	24	52.8	24
ECT 4	192	21	52.8	> 42
ECT 5	230	32	52.8	29
ECT 6	268	25	52.8	24

ANNEXE 19 : Identification of potential genetic risk factors for bipolar disorder by whole-exome sequencing (Husson et al., 2018).

Identification of potential genetic risk factors for bipolar disorder by whole-exome sequencing

Thomas Husson^{1,2}, Jean-Baptiste Duboc¹, Olivier Quenez², Camille Charbonnier², Maud Rotharmel^{1,2}, Macarena Cuenca¹, Xavier Jegouzo¹, Anne-Claire Richard², Thierry Frebourg², Jean-François Deleuze³, Anne Boland³, Emmanuelle Genin⁴, Stéphanie Debette⁵, Christophe Tzourio⁵, Dominique Campion^{1,2}, Gaël Nicolas², Olivier Guillin^{1,2} and The FREX Consortium

Abstract

This study aims at assessing the burden of rare (minor allele frequency < 1%) predicted damaging variants in the whole exome of 92 bipolar I disorder (BD) patients and 1051 controls of French ancestry. Patients exhibiting an extreme phenotype (earlier onset and family history of mood disorder) were preferentially included to increase the power to detect an association. A collapsing strategy was used to test the overall burden of rare variants in cases versus controls at the gene level. Only protein-truncating and predicted damaging missense variants were included in the analysis. Thirteen genes exhibited p values exceeding 10^{-3} and could be considered as potential risk factors for BD. Furthermore, the validity of the association was supported when the Exome Aggregation Consortium database non-Finnish European population was used as controls for eight of them. Their gene products are involved in various cerebral processes, some of which were previously implicated in BD and belong to pathways implicated in the therapeutic effect of lithium, the main mood stabilizer. However, exome-wide threshold for association study was not reached, emphasizing that larger samples are needed.

Introduction

Bipolar I disorder (BD) is a chronic psychiatric illness characterized by mood oscillations, with episodes of mania and depression. The impact of BD on patients can be devastating, with up to 15% of patients committing suicide, enduring serious medical comorbidities such as endocrine disorders, cardiovascular disease, and drug abuse. The onset is usually during early adulthood. BD is known to be one of the leading cause of morbidity worldwide¹. Family, twin, and adoption studies have provided strong evidence for the importance of genetic

factors in the etiology of BD². However, linkage studies in multiplex families identified mostly non-replicated findings³. Hence, Mendelian genes are unlikely to be involved in BD. Beside, in contrast with schizophrenia and autism, the burden of copy number variants seem not to be increased in BD⁴. More recently, genome-wide association studies (GWAS) identified several significantly associated loci carrying common variants that explain altogether only a small fraction of the genetic component of BD⁵. It has been hypothesized that for complex diseases such as BD, rare non-synonymous coding variants of moderate-to-large effect might explain a substantial part of the so-called missing heritability⁶. With the development and generalization of massive parallel sequencing, it is now possible to assess this hypothesis at the scale of all 20,000 human genes by whole-exome sequencing (WES).

Correspondence: Olivier Guillin (olivier.guillin@ch-lerouvray.fr)

¹Department of Research, Centre hospitalier du Rouvray, Sotteville-Jès-Rouen, France

²Department of Genetics, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, F 76000 Rouen, France

Full list of author information is available at the end of the article.

Concerning BD, this technology has already earned significant results in an intra-familial design⁷.

The power to detect associations of rare variants with a disease in a case–control setting is limited by the extreme rarity of most variants. To tackle this issue, variants can be collapsed at the gene-level or even gene networks. These strategies already provided significant results for several neuropsychiatric diseases such as Alzheimer disease at the gene level⁸, and schizophrenia at the gene-network level^{9,10}.

This study aims at comparing the burden of rare predicted damaging variants in the whole exome between BD and controls at the gene level.

Materials and methods

Patients

Unrelated patients of French ancestry ($n = 94$) fulfilling the diagnosis of BD were recruited from Centre Hospitalier du Rouvray ($n = 90$) and from Centre Hospitalier Saint-Anne ($n = 4$). Patients were prescreened according to the MINI scale (Mini International Neuropsychiatric Interview) according to DSM-IV-TR criteria and underwent a comprehensive clinical examination including the assessment of the Diagnostic Interview for Genetic Studies scale¹¹ and psychiatric family history through Affective Disorder Evaluation¹². Patients were considered as lithium responders if the treatment had been administered for >2 years¹³.

affective disorder (bipolar disorder in one first degree relative and one in first to third-degree relative) and 63% of them had an early onset (before 22 years¹⁴). Under the assumption of stronger genetics factors involved in these subjects, this extreme phenotype sampling strategy aimed at increasing the statistical power¹⁵.

Controls

A total of 1084 controls of French ancestry were recruited from two studies. A first series of 585 controls belongs to the FREX (French Exome) project, which aims at studying the stratification of rare variants among the French population and consists in healthy subjects recruited from six different cities. The remaining 499 belong from the three city cohort¹⁶, which includes elderly subjects not diagnosed with dementia.

All patients and controls gave informed, written consent for genetic analyses. This study was approved by the ethics committee of our institution.

Whole-exome sequencing

Exomes were captured using the Agilent SureSelect Human All Exon Kit (Santa Clara, United-States) V5 or V5-UTR. Library preparation failed for two cases. Sequencing was performed in the remaining 92 cases on

an Illumina HiSeq2500 (Illumina, San Diego, CA, USA) at the CNRGGH (Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Evry, France) with paired end mode, for 100 or 150 base pairs (bp) reads.

Bioinformatics pipeline

Exome samples were all processed through the same bioinformatics pipeline following GATK 3.3-0 Best Practices recommendations and as previously described⁸. Reads were mapped to the GRCh37 1000Genomes build using BWA 0.7.5a¹⁷. Picard Tools 1.101 (<http://picard.sourceforge.net>) was used to flag duplicate reads. GATK¹⁸ was applied for short insertion and deletion (InDels) realignment, base quality score recalibration (BQSR) and finally single-nucleotide variants and InDel discovery using Haplotype Caller across all samples simultaneously. Variants were annotated with SnpEff 4.2¹⁹ and SnpSift 4.2²⁰ software using dbNSFP 2.9.1 and Ensembl GRCh37.75. Exonic and splice site variants (located ± 2 bp around each coding exon) with a minor allele frequency (MAF) of <1% in our whole data set were then extracted within each gene region. A quality score (VQSLOD) was estimated for each variant with the VQSR function from GATK 3.4. Only genotypes satisfying the following quality filters were retained for analysis: genotype read depth >6 and genotype quality >20. Genotypes failing these two criteria were set as missing.

The sample QC was performed on the bi-allelic sites of the data set fulfilling the VQSLOD sensitivity threshold of 99.5% for single-nucleotide variants and 99% for InDels, as recommended in GATK best practices. To include multi-allelic sites in the analysis, they were converted into multiple bi-allelic variants that were then left-aligned using bcftools 1.3. Most checks were carried out with PLINK 1.9 (<https://www.cog-genomics.org/plink2>). All individuals in the sample were processed through the following steps: (i) verifying concordant sex information using Plink sex check, (ii) discarding contaminated samples identified as such by significantly high heterozygosity rates and freemix contamination scores provided by the VerifyBamID software, and (iii) discarding the sample of worst overall quality among each pair of samples with Plink pi_hat relatedness estimation exceeding 0.15 and (iv) discarding samples with overall missingness above 15%.

All cases and 1051 out of 1084 controls passed these quality checks.

Besides, no individual of divergent ancestry could be detected by either of the three following analyses: (i) extreme Pling neighbor statistics, (ii) principal component analyses on common (MAF > 5%) and rare (MAF < 5%) variants after exclusion of long-range linkage

linkage disequilibrium regions²¹ and variant pruning on linkage disequilibrium ($r^2 > 0.2$), and (iii) outlying number of private mutations. Variants were excluded from statistical analysis if they (i) were missing in more than 5% of individuals, (ii) showed a significant deviation from Hardy–Weinberg equilibrium, (iii) presented significantly different missing call rates between cases and controls, as confirmed by Plink test missing at a threshold of 10^{-6} , or (iv) showed an average allele balance below 25% or above 75% for heterozygous calls or below 90% for homozygous calls. We also excluded variants in low-complexity regions as identified by the mdust program²², and variants in simple tandem repeat regions located by Tandem Repeats Finder²³ and retrieved using the UCSC Table browser²⁴.

Statistics

A standard collapsing approach was used to test the overall burden of rare variants in cases vs controls at the gene level. Protein-truncating variants (PTV) were defined following the annotation as “LOF” by SnpEff based on the conservative definition provided by MacArthur et al.²⁵. In brief, they included the nonsense, frameshift InDels, and canonical splice site variants that are predicted to result in a loss of function, taking into account their position in the gene sequence. Missense variants were classified as Mis3, Mis2, and Mis1 or benign if they were predicted damaging by respectively 3, 2, 1, or 0 of the following bioinformatics predictions tools: polyphen2 (HumDiv)²⁶, Mutation Taster²⁷, and SIFT²⁸. After exclusion of benign variants, statistical analyses were based on four embedded classes of variants: PTV, PTV+Mis3, PTV+Mis3+Mis2, and PTV+Mis3+Mis2+Mis1.

For every gene, the proportions of variant carriers were compared between cases and controls using a Fisher exact test with the R statistical software (<http://www.R-project.org/>). The same gene-level association tests were applied to every coding region to extract all possible gene-level p values. A Bonferroni adjusted $p < 2.5 \times 10^{-6}$ was considered to be statistically significant on an exome-wide level given the theoretical number of genes tested. In addition, we computed a false discovery rate (FDR).

Consistency with ExAC

All variants detected in non-Finnish European (NFE) individuals from the Exome Aggregation Consortium database (ExAC) were downloaded from the open access web resource <http://exac.broadinstitute.org/>. Variants with MAF below 1% and missingness below 20% within this population were retained for analysis. They were annotated for functional consequences with SnpEff 4.2 and SnpSift 4.2 and classified into PTV, Mis3, Mis2, Mis1, and benign variants exactly like all variants from our own data set. For each variant class of interest (PTV, PTV+Mis3, PTV+Mis3+Mis2, PTV+Mis3+Mis2+Mis1),

allele counts were aggregated by gene (total allele count, TAC) and divided by the maximum number of individuals with allele information (ANmax) on this gene to obtain an approximation of the proportion of variant carriers in the NFE population. The validity of this approximation relies on the rarity of double carriers, which is a sound assumption considering the extreme rarity of most variants, but also presumes that coverage is close to uniform within a gene and that most samples with missing information will not carry any variant.

Two Fisher exact tests were then computed. For each gene and variant class, the proportion of case variant carriers in our data set was compared with the ratio TAC/ANmax. Interpretation of this test was subject to the comparison of the proportion of control variant carriers in our data set to the ratio TAC/ANmax. This second test in particular should help highlight potential false positive results stemming from putatively abnormally low variant detection within our controls.

Results

A total of 92 WES of unrelated BD patients and 1051 WES of controls passed the quality criteria for subsequent association analysis. The demographic and clinical characteristics of the sample are summarized in Table 1a, b. Except for rapid cycling, which is at the lower-end (11%) of what is usually observed in epidemiologic studies, all clinical features affected a proportion of bipolar patients consistent with the literature. On average per subject, 22,425 variants mapping to the exons or the canonical splice sites (−2; +2) were called 749 were rare (MAF < 1%), from which 330 were classified as PTV, Mis1, Mis2, or Mis3 and included in the association test.

When collapsing PTV with missense variants falling into the three categories of Mis3, Mis2, or Mis1, no gene reached the exome-wide p value threshold of 2.5×10^{-6} nor FDR threshold of 10%. However, 13 genes exceeded a p value of 10^{-3} with odds ratios (OR) ranging from 3 to 23.7 for 10 of them, whereas three showed no variants in controls, hence having infinite ORs (Table 2). The association was essentially driven by missense variants. For

Table 1a Demographic characteristics of the sample

	Cases	Controls
<i>N</i>	92	1051
% females	58.70%	57.60%
Mean age	48	74
(sd, range)	(15.5, 18–84)	(15, 19–103)
Mean age of onset	23.9	/
(sd, range)	(11.7, 8–45)	

each gene, the number of PTV was extremely low (Supplementary table 1) and their inclusion only marginally affected the *p* value (Supplementary table 2).

Except for *ACPP*, all top-hits genes are expressed in the brain²⁹. Nevertheless, an isoform of *ACPP* is known to be expressed in brain³⁰.

To assess the plausibility of these results, we compared both the proportions of variant carriers among cases and controls with an approximation of the proportion of variant carriers observed in the ExAC NFE population through the TAC/ANmax ratio (Table 3). *NDUFAF2* gene showed a large depletion of PTV, Mis3, Mis2, and Mis1 missense variant carriers among our controls compared with what was observed in the ExAC NFE population,

which suggests that the strength of the association might result from chance alone for this gene. To a lesser extent, two genes showed a relatively slight depletion in the same categories of variants in our controls compared with ExAC NFE data: *CCDC171* and *FAM19A3*. Of note, *LGR5* gene did not exhibit a clear depletion in PTV, Mis3, and Mis2 variants but the inclusion of Mis1 variants disclosed a significant depletion of variants in our controls. Hence, comparison with ExAC data also casted doubts about the reality or the strength of the association of *CCDC171*, *FAM19A3*, and *LGR5* variants with BD. On the contrary, *MYO1E* gene suffered from a lack of variants within the ExAC NFE population, not allowing us to compare cases to the ExAC NFE population.

In the light of ExAC, the remaining association results seem more robust. The absence of PTV, Mis3, Mis2, or Mis1 variants in our controls overestimated the strength of the association of *ACPP*, *ER13*, and *PLCXD3* variants with BD in our data but appears to be consistent with the extremely low TAC/ANmax ratio in ExAC NFE data (Table 3). Regarding the other genes *TCF7L1*, *BOC*, *VPS52*, *ABCC10*, and *ARHGAP9*, comparison ExAC NFE controls displayed odd ratios of similar range, thus supporting our results.

Discussion

We found 13 genes exhibiting a burden of rare truncating and missense predicted damaging variants with a level of association significance below 10^{-3} and ORs all

Table 1b Clinical characteristics of the cases

Clinical feature	N (%)
Lithium response	59/92 (64%)
Suicidal attempt	42/92 (45%)
Rapid cycling	10/92 (11%)
Psychotic symptoms	58/92 (63%)
Substance abuse	35/92 (38%)
Depressive polarity	18/92 (20%)
Manic polarity	20/92 (22%)

Table 2 Top-hits for rare variants (MAF ≤ 1%) burden tests

N variant carriers					
Gene	Category	Cases	Controls	OR (CI 95%)	<i>p</i> value
<i>CCDC171</i>	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	11 (11.9%)	31 (2.9%)	4.4 (1.9–9.5)	2.7.10 ⁻⁴
<i>FAM19A3</i> ⁵	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	5 (5.4%)	4 (0.4%)	15 (3.1–76.8)	3.0.10 ⁻⁴
<i>TCF7L1</i> ³	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	5 (5.4%)	4 (0.4%)	15 (3.1–76.8)	3.0.10 ⁻⁴
<i>BOC</i> ²	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	10 (10.8%)	26 (2.5%)	4.8 (2–10.7)	3.1.10 ⁻⁴
<i>MYO1E</i>	PTV+Mis3+Mis2*	10 (10.8%)	27 (2.6%)	4.6 (1.9–10.2)	4.0.10 ⁻⁴
<i>ACPP</i>	PTV+Mis3	3 (3.2%)	0	∞ (4.8–∞)	5.1.10 ⁻⁴
<i>PLCXD3</i> ²	PTV+Mis3*	3 (3.2%)	0	∞ (4.8–∞)	5.1.10 ⁻⁴
<i>NDUFAF2</i> ²	PTV+Mis3*	4 (3.7%)	2 (0.2%)	23.7 (3.3–263.9)	5.2.10 ⁻⁴
<i>VPS52</i>	PTV+Mis3*	5 (5.4%)	5 (0.5%)	12 (2.7–53.1)	5.5.10 ⁻⁴
<i>ER13</i>	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	3 (3.2%)	0	∞ (4.8–∞)	5.1.10 ⁻⁴
<i>ARHGAP9</i> ^{1,4}	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	11 (11.9%)	36 (3.4%)	3.8 (1.7–8)	7.7.10 ⁻⁴
<i>ABCC10</i>	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	15 (13.8%)	64 (6.1%)	3 (1.5–5.6)	9.2.10 ⁻⁴
<i>LGR5</i> ²	PTV+Mis3+Mis2	10 (10.8%)	31 (2.9%)	4 (1.7–8.7)	9.6.10 ⁻⁴

OR (CI 95%) odds ratio with 95% confidence interval, PTV protein-truncating variant, Mis3 missense variants predicted damaging by 3 software out of 3, Mis2 missense variants predicted damaging by 2 software out of 3, Mis1 missense variants predicted damaging by 1 software out of 3. Genes previously implicated in (1) myelination, (2) neurodevelopment, (3) corticotropic axis, (4) microglia, (5) oxidative stress. * No PTV observed

Table 3 Comparison with ExAC data

Gene	Category	N variant carriers			Cases vs ExAC NFE		Controls vs ExAC NFE	
		Cases	Controls	ExAC NFE	OR ExAC NFE	p value	OR ExAC NFE	p value
<i>CCDC171</i> ²	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	11 (11.9%)	31 (2.9%)	1347 (4%)	3.2 (1.5–6.1)	1.25×10 ⁻³	0.72 (0.49–1.04)	7.86×10 ⁻²
<i>FAM19A3</i> ²	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	5 (5.4%)	4 (0.4%)	362 (1.1%)	5.2 (1.6–12.8)	3.49×10 ⁻³	0.35 (0.09–0.90)	2.15×10 ⁻²
<i>TCF7L1</i> ¹	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	5 (5.4%)	4 (0.4%)	145 (0.4%)	13.2 (4.1–32.6)	6.08×10 ⁻⁵	0.88 (0.23–2.30)	1
<i>BOC</i> ¹	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	10 (10.8%)	26 (2.5%)	651 (1.9%)	6.1 (2.8–11.9)	1.42×10 ⁻⁵	1.27 (0.82–1.90)	2.15×10 ⁻¹
<i>MYO1</i> ⁴	PTV+Mis3+Mis2*	10 (10.8%)	27 (2.6%)	272 (0.8%)	14.8 (6.8–29.1)	6.05×10 ⁻⁹	3.21 (2.07–4.8)	6.24×10 ⁻⁷
<i>ACPP</i> ¹	PTV+Mis3	3 (3.2%)	0	88 (0.3%)	12.7 (2.5–39.7)	2.05×10 ⁻³	0 (0–1.36)	1.18×10 ⁻¹
<i>PLCXD3</i> ¹	PTV+Mis3*	3 (3.2%)	0	39 (0.1%)	28.8 (5.6–93.3)	2.14×10 ⁻⁴	0 (0–3.15)	6.33×10 ⁻¹
<i>NDUFAF2</i> ³	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	4 (3.7%)	2 (0.2%)	434 (1.3%)	3.5 (0.9–9.2)	3.30×10 ⁻²	0.4 (0.02–0.53)	2.25×10 ⁻⁴
<i>VPS52</i> ¹	PTV+Mis3*	5 (5.4%)	5 (0.5%)	121 (0.3%)	15.8 (4.9–39.3)	2.64×10 ⁻⁵	1.31 (0.42–3.16)	4.40×10 ⁻¹
<i>ER13</i> ¹	PTV+Mis3+Mis2+Mis1*	3 (3.2%)	0	84 (0.2%)	13.4 (2.7–41.7)	1.80×10 ⁻³	0 (0–1.42)	1.88×10 ⁻¹
<i>ARHGAP9</i> ¹	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	11 (11.9%)	36 (3.4%)	931 (2.7%)	4.7 (2.3–9)	5.59×10 ⁻⁵	1.24 (0.86–1.74)	2.17×10 ⁻¹
<i>ABCC10</i> ¹	PTV+Mis3+Mis2+Mis1	15 (13.8%)	64 (6.1%)	1604 (4.1%)	3.9 (2–6.8)	3.41×10 ⁻⁵	1.28 (0.98–1.66)	6.76×10 ⁻²
<i>LGR5</i> ²	PTV+Mis3+Mis2	10 (10.8%)	31 (2.9%)	1223 (3.6%)	3.2 (1.5–6.2)	2.08×10 ⁻³	0.80 (0.54–1.15)	2.42×10 ⁻¹

OR (CI 95%) odds ratio with 95% confidence interval, NFE non-Finnish Europeans. Controls. Robustness of the association results (1) reinforced (2) questionable (3) potential false positive (4) not analyzable

above three in our case–control study of 92 BD patients and 1051 ethnically matched controls. However, none of the association signals reached the exome-wide p value threshold of 2.5×10^{-6} and a FDR threshold of 10%. Our series of patients was enriched in patients with an early onset (63% patients with AOO below 22) and all patients had a positive family history of mood disorder. Despite limited sample sizes, this extreme phenotype sampling strategy is likely to have enriched our sample in patients carrying rare variants with a moderate-to-high impact.

To further examine the top-hits, we performed the same burden tests using the NFE individuals of the ExAC sample as controls (around 33,300 subjects depending on the depth of coverage). Given potential population stratification or exome coverage biases, as well as the absence of individual-level allelic information allowing for exact carrier proportion computations, it is not possible to conduct meta-analyses or draw firm conclusions from these statistics based on ExAC. However, consistency with ExAC allele frequencies strengthens the validity of the association for eight different genes, namely *TCF7L1*, *BOC*, *VPS52*, *ABCC10*, *ARHGAP9*, *PLCXD3*, *ACPP*, and *ER13*. This is, to our knowledge, the first case–control study using WES of patients and ethnically matched controls. These genes can be considered as potential risk factors for BD that warrants further consideration. Among these genes, four deserve a particular attention.

PLCXD3 (Phosphatidylinositol Specific Phospholipase C X Domain Containing 3) C and *ARHGAP9* (Rho GTPase

Activating Protein 9) are involved in the phosphoinositide pathway, which is suspected to be implicated in the therapeutic effect of lithium, the main mood stabilizer³¹. *PLCXD3* encodes a phospholipase C and this locus was associated with early-onset BD though common variants in a GWAS study³².

ARHGAP9 encodes a Rho GTPase with a binding site for various phosphoinositides³³. Moreover, it seems to be involved in a co-inhibition loop with *GLI1* (GLI Family Zinc Finger 1)³⁴ whose expression is necessary for the correct repartition of dopaminergic neurons in the mid-brain³⁵ and for the remyelination process of the cerebral stem cells³⁶, a process that is enhanced by lithium exposure³⁷.

TCF7L1 (Transcription Factor 7 like 1) encodes a transcription factor involved in the WNT pathway³⁸, which is critical for the therapeutic effect of lithium³⁹. *TCF7L1* has been implicated in the development of the corticotropic axis in mice⁴⁰. Of note, two variants mapped to the binding site of Catenin Beta-1 (a central messenger in the WNT pathway) in two cases: c.112 C > A, p. Leu38Met (Mis1) and c.190 G > C, p.(Glu64Gln) (Mis3). This active site is crucial in the mediation of the WNT pathway signaling.

Regarding the *BOC* (Brother Of CDON) gene, it encodes a protein involved in early and late neurodevelopmental processes such as axonal guidance and synaptogenesis, respectively^{41,42}. Interestingly, three patients carried ac.1031 G > A, p.Cys344Tyr Mis3 variant (and 1/

1051 control), which is predicted to remove a cysteine residue involved in a disulfide bond in the extracellular domain of this transmembrane protein, further increasing the probable deleteriousness of this variant to the protein function. This variant is rare in ExAC with a MAF < 0.001 among NFE individuals.

As shown in Table 2, 7 out of 13 top-hits are known to be involved in various cerebral functions and pathways, which show defects or atypical functioning in BD.

A substantial part of these hits could be truly positive as the strength of the signal increased while using ExAC NFE as controls. However, exome-wide threshold for association study was not reached in this study, emphasizing that much larger samples are needed. Nevertheless, those results obtained on a small sample of extreme cases are encouraging and underline the importance of case selection in genetic association studies.

Acknowledgements

Funded by la Fondation de l'Avenir. The 3C Study supports are listed on the Study Website (www.three-city-study.com).

The following investigators participated in the Frex Consortium

Principal investigators:

Emmanuelle Génin (chair), Inserm UMR1078, CHRU, Univ Brest, Brest, France
Dominique Campion, Inserm UMR1079, Faculté de Médecine, Rouen, France
Jean-François Dartigues, Inserm UMR1219, Univ Bordeaux, France
Jean-François Deleuze, Centre National de Génotypage, CEA, Fondation Jean Dausset-CEPH, Evry, France
Jean-Charles Lambert, Inserm UMR1167, Institut Pasteur, Lille, France
Richard Redon, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes, France

Collaborators:

Bioinformatics group

Thomas Ludwig (chair), Inserm UMR1078, CHRU, Univ Brest, Brest
Benjamin Grenier-Boley, Inserm UMR1167, Institut Pasteur, Lille
Sébastien Letort, Inserm UMR1078, CHRU, Univ Brest, Brest
Pierre Lindenbaum, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes
Vincent Meyer, Centre National de Génotypage, CEA, Evry
Olivier Quenez, Inserm UMR1079, Faculté de Médecine, Rouen

Statistical genetics group

Christian Dina (chair), Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes
Céline Bellenguez, Inserm UMR1167, Institut Pasteur, Lille
Camille Charbonnier-Le Clézio, Inserm UMR1079, Faculté de Médecine, Rouen
Joanna Giezka, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes

Data collection

Stéphanie Chatel, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes
Claude Férec, Inserm UMR1078, CHRU, Univ Brest
Hervé Le Marec, Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes
Luc Letenneur, Inserm UMR1219, Univ Bordeaux
Gaël Nicolas, Inserm UMR1079, Faculté de Médecine, Rouen, France
Karen Rouault, Inserm UMR1078, CHRU, Univ Brest

Sequencing

Delphine Bacq, Centre National de Génotypage, CEA, Evry
Anne Boland, Centre National de Génotypage, CEA, Evry
Doris Lechner, Centre National de Génotypage, CEA, Evry

Author details

¹Department of Research, Centre hospitalier du Rouvray, Sotteville-lès-Rouen, France. ²Department of Genetics, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, F 76000 Rouen, France. ³Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Institut de Génomique, CEA, Evry, France. ⁴Inserm UMR-1078, CHRU Brest, Univ. Brest, Brest, France. ⁵Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR1219, F-33076 Bordeaux, France

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Information accompanies this paper at (<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0291-7>).

Received: 7 February 2018 Revised: 25 September 2018 Accepted: 5 October 2018

Published online: 05 December 2018

References

1. Lopez, A. D. & Murray, C. C. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat. Med.* **4**, 1241-1243 (1998).
2. Shih, R. A., Belmonte, P. L. & Zandi, P. P. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int. Rev. Psychiatry* **16**, 260-283 (2004).
3. Craddock, N. & Sklar, P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet. Evol.* **25**, 99-105 (2009).
4. Grozeva, D. et al. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **67**, 318-327 (2010).
5. Li, K., Xu, R., Zhang, H. & Wang, Q. [Evaluating the missing heritability of bipolar disorder using the multifactorial liability threshold model]. *Yi Chuan Hered.* **36**, 897-902 (2014).
6. Manolio, T. A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* **461**, 747-753 (2009).
7. Cruceanu, C. et al. Rare susceptibility variants for bipolar disorder suggest a role for G protein-coupled receptors. *Mol. Psychiatry*. In press.
8. Bellenguez, C. et al. Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in TREM2, SORL1, and ABCA7 in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiol. Aging* **59**, 220e1-220e9 (2017).
9. Curtis, D. Pathway analysis of whole exome sequence data provides further support for the involvement of histone modification in the aetiology of schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* **26**, 223-227 (2016).
10. Purcell, S. M. et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* **506**, 185-190 (2014).
11. Nurnberger, J. I. et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* **51**, 849-859 (1994).
12. Sachs, G. S. et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol. Psychiatry* **53**, 1028-1042 (2003).
13. Grof, P. et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J. Clin. Psychiatry* **63**, 942-947 (2002).
14. Priebe, L. et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* **17**, 421-432 (2012).
15. Peloso, G. M. et al. Phenotypic extremes in rare variant study designs. *Eur. J. Hum. Genet.* **24**, 924-930 (2016).
16. 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* **22**, 316-325 (2003).
17. Li, H. & Durbin, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* **25**, 1754-1760 (2009).
18. McKenna, A. et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* **20**, 1297-1303 (2010).
19. Cingolani, P. et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w¹¹¹⁸; iso-2; iso-3. *Fly. (Austin)*. **6**, 80-92 (2012).
20. Cingolani, P. et al. Using *Drosophila melanogaster* as a model for genotoxic chemical mutational studies with a New Program, SnpSift. *Front. Genet.* **3**, 35 (2012).

21. Price, A. L. et al. Long-range LD can confound genome scans in admixed populations. *Am. J. Hum. Genet.* **83**, 132–135 (2008).
22. Li, H. Toward better understanding of artifacts in variant calling from high-coverage samples. *Bioinformatics* **30**, 2843–2851 (2014).
23. Benson, G. Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Res.* **27**, 573–580 (1999).
24. Karolchik, D. et al. The UCSC Table Browser data retrieval tool. *Nucleic Acids Res.* **32**, D493–D496 (2004).
25. MacArthur, D. G. et al. A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science* **335**, 823–828 (2012).
26. Adzhubei, I. A. et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods* **7**, 248–249 (2010).
27. Schwarz, J. M., Cooper, D. N., Schuelke, M. & Seelow, D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat. Methods* **11**, 361–362 (2014).
28. Ng, P. C. & Henikoff, S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res.* **11**, 863–874 (2001).
29. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat. Genet.* **45**, 580–585 (2013).
30. Quintero, I. B. et al. Prostatic acid phosphatase is not a prostate specific target. *Cancer Res.* **67**, 6549–6554 (2007).
31. Phiel, C. J. & Klein, P. S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **41**, 789–813 (2001).
32. Jamain, S. et al. Common and rare variant analysis in early-onset bipolar disorder vulnerability. *PLoS ONE* **9**, e104326 (2014).
33. Ceccarelli, D. F. J. et al. Non-canonical interaction of phosphoinositides with pleckstrin homology domains of Tiam1 and ArhGAP9. *J. Biol. Chem.* **282**, 13864–13874 (2007).
34. Katoh, Y. & Katoh, M. Integrative genomic analyses on GLI1: positive regulation of GLI1 by Hedgehog-Gli, TGFbeta-Smads, and RTK-P13K-AKT signals, and negative regulation of GLI1 by Notch-CSL-HES/HEY, and GPCR-Gs-PAK signals. *Int. J. Oncol.* **35**, 187–192 (2009).
35. Hayes, L., Zhang, Z., Albert, P., Zervas, M. & Ahn, S. Timing of Sonic hedgehog and Gli1 expression segregates midbrain dopamine neurons. *J. Comp. Neurol.* **519**, 3001–3018 (2011).
36. Samanta, J. et al. Inhibition of Gli1 mobilizes endogenous neural stem cells for remyelination. *Nature* **526**, 448–452 (2015).
37. Fang, X.-Y. et al. Lithium accelerates functional motor recovery by improving remyelination of regenerating axons following ventral root avulsion and reimplantation. *Neuroscience* **329**, 213–225 (2016).
38. Shy, B. R. et al. Regulation of Tcf7l1 DNA binding and protein stability as principal mechanisms of Wnt/β-catenin signaling. *Cell Rep.* **4**, 1–9 (2013).
39. Gould, T. D. & Manji, H. K. The Wnt signaling pathway in bipolar disorder. *Neuroscientist* **8**, 497–511 (2002).
40. Gaston-Massuet, C. et al. Transcription factor 7-like 1 is involved in hypothalamo-pituitary axis development in mice and humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, E548–E557 (2016).
41. Courchet, J. & Polleux, F. Sonic hedgehog, BOC, and synaptic development: new players for an old game. *Neuron* **73**, 1055–1058 (2012).
42. Okada, A. et al. Boc is a receptor for sonic hedgehog in the guidance of commissural axons. *Nature* **444**, 369–373 (2006).