

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 178

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Psychiatrie

PAR

Ludovic Christophe Jeanjean
Né le 26 septembre 1991 à Créteil

Intitulée

**Une dépression anergique au sein d'un phénotype
maniaco-dépressif : l'étude CADOT**

Président de thèse : Monsieur Gilles Berstchy, Professeur

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jack Foucher



• **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
(1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
Christophe (1989-1994) M. VINCENDON Guy
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert • **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition JUIN 2020

Année universitaire 2019-2020

Président de l'Université

M. DENEKEN Michel

HOPITAUX
UNIVERSITAIRES

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003) **A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT**

UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018) DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

O214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
DAM Philippe 0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
KLADIOS Cherif 0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
NDRES Emmanuel 0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
NHEIM Mathieu 0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
RNAUD Laurent 0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
ACHELLIER Philippe 0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
AHRAM Seiamak 0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
ALDAUF Jean-Jacques 0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
AUMERT Thomas 0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
me BEAU-FALLER Michèle 10007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
EAUJEUUX Rémy 0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
ECMEUR François 0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
ERNA Fabrice 0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
ERTSCHY Gilles 0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
HERRY Guillaume 0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
ILBAULT Pascal 0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
LANC Frédéric 0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
ODIN Frédéric 0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
me BOEHM-BURGER Nelly 0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)

ONNOMET François 0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
OURCIER Tristan 0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
OURGIN Patrice 0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Ime BRIGAND Cécile 0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie				
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
RUANT-RODIER Catherine 0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Ime CAILLARD-OHLMANN ophie 0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
ASTELAIN Vincent 0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Haute-pierre	48.02	Réanimation
HAKFE Nabil 0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
HARLES Yann-Philippe 0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ime CHARLOUX Anne 0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Ime CHARPIOT Anne 0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
HELLY Jameledine 0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Ime CHENARD-NEU Marie-Pierre 0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
LAVERT Philippe 0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
OLLANGE Olivier 0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
RIBIER Bernard 0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
ANION Jean-Marie 0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
e BLAY de GAIX Frédéric 0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
e SEZE Jérôme 0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
EBRY Christian 0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
ERUELLE Philippe 0199	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
MEMUNSCH Pierre 0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Ime DOLLFUS-WALTMANN Iéline 0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04	Génétique (type clinique)
HLINGER Mathieu 0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Ime ENTZ-WERLE Natacha 0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Ime FACCA Sybille 0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ime FAFI-KREMER Samira 0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
ALCOZ Pierre-Emmanuel 0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

ORNECKER Luc-Matthieu 0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
ALLIX Benoit 0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
ANGI Afshin 0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
AUCHER David 0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
ENY Bernard 0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
EORG Yannick 0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CQUEL Philippe 0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
OICHOT Bernard 0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
me GONZALEZ Maria 0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
OTTENBERG Jacques-Eric 0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
ANNEDOUCHE Thierry 0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
ANSMANN Yves 0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
me HELMS Julie 0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
ERBRECHT Raoul 0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
IRSCH Edouard 0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
PERIALE Alessio 0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NER-HOROBETI Marie-Eve 0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
AULHAC Benoît 0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
me JEANDIDIER Nathalie 0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
me JESEL-MOREL Laurence 0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
ALTENBACH Georges 0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillessement
EMPF Jean-François 0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
me KESSLER Laurence 0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
ESSLER Romain 0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
INDO Michel 0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
OPFERSCHMITT Jacques 0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
me KORGANOW Anne- ophie 0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
REMER Stéphane 0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
JHN Pierre 0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie

Ime LALANNE-TONGIO aurence 0202	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
ANG Hervé 0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
AUGEL Vincent 0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
E MINOR Jean-Marie 0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
IPSKER Dan 0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
IVERNEAUX Philippe 0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ILOUF Gabriel 0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
IARK Manuel 0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
IARTIN Thierry 0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Ime MASCAUX Céline 0210	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Ime MATHELIN Carole 0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
IAUVIEUX Laurent 0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
IAZZUCOTELLI Jean-Philippe 0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
IERTES Paul-Michel 0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
IEYER Nicolas 0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
IEZIANI Ferhat 0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
IONASSIER Laurent 0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
IOREL Olivier 0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
IOULIN Bruno 0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
IUTTER Didier 0111	RPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
IAMER Izzie Jacques 0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
IOEL Georges 0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
IHANA Mickael 0211	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
IHLMANN Patrick 0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Ime OLLAND Anne 0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Ime PAILLARD Catherine 0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ELACCIA Thierry 0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Ime PERRETTA Silvana 0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive

ESSAUX Patrick 0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
ETIT Thierry 0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
IVOT Xavier 0206	NRPô NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
OTTECHER Julien 0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
RADIGNAC Alain 0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
ROUST François 0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
r RAUL Jean-Sébastien 0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico- judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
EIMUND Jean-Marie 0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
r RICCI Roméo 0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
OHR Serge 0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Ime ROSSIGNOL -BERNARD ylvie 0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
LOUL Gérald 0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Ime ROY Catherine 0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
ANANES Nicolas 0212	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms

CS*

Services Hospitaliers ou Institut / Localisation

Sous-section du Conseil National des Universités

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05	Médecine palliative

SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		
-------------	--	--	--	--

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Ins tut / Localisa on	Sous-sec on du Conseil Na onal des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0442 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales – Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0400 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01	Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie

Mme PITON Amélie M0094	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC 	47.04	Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté 	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil 	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine 	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC 	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre 	47.01	Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP 	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette

M0108

Département de Médecine générale / Faculté de Médecine

53.03 Médecine générale (01.09.15)

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc

M0084

Médecine générale (01.09.2017)

Pr GUILLOU Philippe

M0089

Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

Pr HILD Philippe

M0090

Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette M0108
LORENZO Mathieu

53.03 Médecine générale (01.09.2015)

Dr

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne M0109

Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)

Dr BREITWILLER-DUMAS Claire

Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)

Dr ROUGERIE Fabien

M0097

Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

Dr SANSELME Anne-Elisabeth

Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia

M0085

Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)

Mme CANDAS Peggy

M0086

Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)

Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle

M0087

Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)

Mme JUNGER Nicole

M0088

Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)

Mme MARTEN Susanne

M0098

Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP

Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
 - o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
 - MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie) o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale) o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
(* 4 années au maximum)	

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04

- BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 KRETZ
 Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
- Légende des adresses :**
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie)

45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE
 DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Bertschy, pour avoir accepté de présider le jury de la présente thèse et pour ses conseils toujours raisonnés.

À Monsieur le Professeur Berna, pour sa participation à ce jury, pour la qualité de son enseignement ainsi que l'attention sincère et bienveillante qu'il porte à chaque interne.

À Monsieur le Docteur Fabrice Duval, pour sa participation à ce jury. Je le remercie de m'avoir initié à la psychiatrie biologique et l'endocrinologie. Merci pour ses conseils et sa volonté de partager son expérience et son énergie.

À Jack Foucher, pour ses précieux enseignements, sa patience et sa curiosité si contagieuse. Je le remercie également pour ses encouragements et la confiance qu'il a bien voulu m'accorder. Merci d'avoir créé ce lieu d'échanges enthousiastes et d'innovation qu'est le CEMNIS.

À Alexis Erb pour avoir été, et demeurer aujourd'hui, un exemple et pour avoir guidé mes premiers pas.

À l'équipe du CEMNIS : Olivier, Alexandre, Anabel, Romain, Céline, Mandy, Sophie, Émilie, pour être bien plus que des collègues. Je suis si heureux de continuer l'aventure à vos côtés !

À Clément Gendrault. Grâce à son implication et son ouverture. Il a su m'initier à la pédopsychiatrie avec une grande patience, y compris quand celle-ci était mise à rude épreuve.

À toutes les équipes qui m'ont accueilli avec une grande gentillesse et avec qui j'ai vécu des moments inoubliables. Merci aux équipes du 22.2, des pavillons 4 et 10 et d'Adosphère. Merci à Michelle et à Sébastien, l'une pour sa prévenance, l'autre pour sa sympathie. Merci à tous ces collègues et amis qui, toutes et tous, ont participé à ma formation. Merci d'avoir partagé votre riche expérience, vos connaissances et votre bonne humeur.

Aux collègues de la "grand'ville" : Jean, Antoine et Monsieur le Professeur Fossati. Merci à toute l'équipe de Clérambault et à mes co-internes du secteur PopCorn, pour les partages d'expérience, pour les moments passés à rire ensemble et pour le plaisir de les connaître.

À mes parents, pour leur amour, leurs conseils et pour être des modèles d'humanité.

À mon frère, Gabriel, pour ces touches d'inattendu qui enrichissent nos discussions.

À ma sœur Elisa et à mon frère Maël pour leur admiration et leur confiance, exigeantes et inestimables.

À mes grands-parents, Pierre, Line, Luc et Dominique, pour leur affection sans limite.

À mes amis, particulièrement Pierre, Clément, Cyril pour la longue et précieuse complicité qui nous lie.

À mes amis et partenaires sportifs : Thomas, Valentin, Gary, Cécile, pour garder la tête froide dans les moments les plus durs et pour le plaisir, sans cesse renouvelé, que nous avons à affronter l'adversité et à progresser ensemble.

À mes comparses d'étude : Charly, Martin, Edward, Yasin, Lucas, Romain, pour avoir partagé cette course d'endurance qu'ont été nos études mais aussi d'irrésistibles fous-rires.

À Léa, pour son amour, pour savoir révéler chez autrui des sources d'énergie insoupçonnées et les amener à se dépasser. Pour avoir apporté dans ma vie un équilibre inestimable, merci.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS :	1
I. INTRODUCTION	2
II. PERSPECTIVES HISTORIQUES ET CLINIQUES	3
1. L'ÉPISODE DÉPRESSIF CARACTÉRISÉ	3
2. LA NOTION DE TROUBLE ET SES LIMITES	6
3. LA DÉPRESSION BIPOLAIRE	8
4. L'APPROCHE WKL : ALTERNATIVE PHÉNOTYPIQUE	10
5. LA DÉPRESSION ANERGIQUE	15
III. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES	25
1. LES LIMITES DES STRATÉGIES HABITUELLES	25
2. DES ANTIDÉPRESSEURS SPÉCIFIQUES	26
IV. ARTICLE	30
3. ABSTRACT	31
4. INTRODUCTION	32
5. EXPERIMENTAL PROCEDURES	35
6. RESULTS	37
7. DISCUSSION	39
V. DISCUSSION	49
VI. CONCLUSION	50
VII. RÉFÉRENCES	53

Liste des abréviations :

5-HT : sérotonine

AGO : agoniste dopaminergique

EDC/MDE : épisode dépressif caractérisé.

DA : dopamine

D2/D3 : récepteurs dopaminergiques D2 et D3

DSM-"X" : Diagnostic and Statistical Manual, version "X"

IMAO/MAOI : inhibiteurs de la monoamine oxydase

IRSNA/SNRI : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS/SSRI : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

HHS : (axe) hypothalamo-hypophysaire surrénalien.

MDI : manic-depressive illness = psychose maniaco-dépressive

NA/NE : noradrénaline

WKL : Wernicke-Kleist-Leonhard

I. Introduction

La dépression est, aujourd'hui encore, une affection qui recèle de nombreuses zones d'ombre. Aujourd'hui, ni les scientifiques ni les médecins n'ont une connaissance exhaustive et arrêtée des causes de survenue, des bases biologiques, ni même des moyens thérapeutiques qui permettent d'en guérir. Pourtant cette affection est à la fois grave et fréquente. Il y a donc urgence à améliorer notre compréhension et à proposer des moyens thérapeutiques efficaces.

"Si chaque patient [mélancolique] agit différemment des autres, tous présentent de la peur ou de l'abattement" [1].

Les systèmes de classification actuellement utilisés semblent se limiter à une application de cette phrase de Galien (131 – 201). Les critères du *Diagnostic and Statistical Manual, fifth version* (DSM-5) ont un objectif clair : proposer une définition consensuelle, reconnaissable et si possible unique de l'épisode dépressif autour des symptômes de tristesse et d'anhédonie [2]. Toutes les expressions cliniques d'un trouble sont alors supposées identiques par essence, ne variant que par leur sévérité et les interactions avec l'environnement du patient. La conséquence pratique est simple : les principales recommandations internationales conseillent des démarches thérapeutiques standardisées et indépendantes de la présentation clinique. Cette démarche est aujourd'hui régulièrement critiquée, notamment parce qu'utiliser une approche thérapeutique standardisée mène vers la multiplication des situations de résistance thérapeutique.

Pourtant le modèle médical que le médecin de Pergame applique et commente, celui qui est proposé par l'école hippocratique (460 – 377 av. J.-C.), distingue bien différentes formes de tristesse (dont celle réactionnelle à des circonstances douloureuses et celle, alors appelée mélancolie, apparentée à la folie). Déjà, ces médecins associaient aux différentes formes

cliniques des prescriptions différentes. Ces travaux ont été poursuivis au cours de l'histoire, avec nombre de descriptions de formes cliniques, d'étiologies, de phénotypes de troubles de l'humeur. Les progrès des neurosciences apportent aujourd'hui un nouveau regard sur ces maladies. Ils battent en brèche les concepts d'unicité et de standardisation et nous invitent à reconsidérer des travaux antérieurs. *"Le caractère drastique, et parfois simplificateur, de la classification qui est actuellement proposée au nom de l'athéorisme a évacué des idées qui avaient été progressivement élaborées au cours de ces dernières décades grâce à l'observation de cliniciens compétents. Il est vraisemblable que l'avenir démontrera la validité de leurs concepts (P. Pichot [3])."*

Le travail que nous proposons ici s'inscrit dans cette démarche. Nous nous intéresserons au concept de dépression anergique, soit d'une forme clinique de dépression marquée par une perte de la volition. Nous proposons d'allier ce concept à l'approche phénotypique proposée par les psychiatres allemands Carl Wernicke, Karl Kleist et Karl Leonhard (WKL) et de la décrire comme un tableau clinique survenant au cours d'une psychose maniaco-dépressive (nommée plus loin *manic-depressive illness* ou MDI). Nous chercherons à montrer que ce tableau est identifiable grâce à des critères cliniques opérationnels et qu'il est volontiers sensible à certaines stratégies médicamenteuses.

II. Perspectives historiques et cliniques

1. L'épisode dépressif caractérisé

La dépression est une affection psychique qui concerne principalement l'humeur. Si nous devons représenter l'humeur comme un continuum entre tristesse et euphorie, le curseur représentant un patient dépressif devrait systématiquement indiquer la tristesse. De façon presque intrigante, la dépression n'est pas réduite à une tristesse de l'humeur (il est d'ailleurs possible d'établir un diagnostic de dépression selon les critères du DSM-5 en absence de

tristesse). La raison est simple : l'humeur ne se résume pas à une dualité euphorie versus tristesse. Elle englobe au contraire de nombreuses dimensions mentales dont la motivation, l'organisation des rythmes biologiques, les perceptions sensorielles et cognitives, les relations interpersonnelles et les fonctions neurovégétatives, pour ne citer qu'elles. Ajoutons au nombre de ces dimensions le fait qu'elles ne sont probablement pas toutes atteintes de la même façon ni en même temps, et qu'elles interagissent les unes sur les autres et nous pourrions toucher du doigt la complexité de la maladie dépressive. Plus intrigant encore : si nous savons que ces symptômes sont volontiers associés, grâce à l'observation empirique il n'est pas encore établi que des mécanismes physiopathologiques similaires, ou même une étiologie commune, sont à l'origine de l'existence d'un état dépressif.

Malgré cette complexité, l'épisode dépressif caractérisé (EDC) est défini dans le DSM-5 de façon volontairement simple et unique. Le diagnostic est permis par la présence d'un nombre minimal de critères cliniques pendant une durée suffisante (voir **Tableau 1**) [2]. Ces critères sont organisés autour de deux "maîtres-symptômes" qui sont la tristesse de l'humeur et l'anhédonie, sur l'altération du fonctionnement qui ne rompt pas forcément avec l'état antérieur et sur l'absence d'étiologie alternative plus probable (faisant de l'EDC un diagnostic d'élimination). Il est également important de considérer que l'EDC n'est jamais un diagnostic qui se suffit à lui-même. En tant que diagnostic transversal, ou d'épisode, il n'a d'existence dans le DSM qu'au sein d'un trouble psychique.

Tableau 1 : critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) selon le DSM-5 [2].

<p>A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. <i>NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.</i></p> <ol style="list-style-type: none">1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). <i>NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.</i>2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).3) Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. <i>NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.</i>4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
<p>B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.</p>
<p>C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.</p>
<p>D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.</p>
<p>E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque. N.B. cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque ont été induits par une substance ou sont imputables aux effets physiologiques d'une autre affection médicale.</p>

2. La notion de trouble et ses limites

a) La définition et les limites de la notion de troubles mentaux

Les classifications actuelles ne proposent pas d'identifier les affections mentales comme des maladies, mais comme des troubles. Il s'agissait là d'un tour de force, notamment lors de la rédaction de la troisième version du DSM. L'apport majeur du DSM a été de proposer des entités diagnostiques consensuelles pour répondre à la confusion générée par la variété des cadres diagnostics préexistants (qui étaient différents selon les pays et selon les différentes approches, principalement les approches biologique et psychanalytique). Ces entités se devaient d'être basées sur l'observation clinique, d'être athéoriques et différer d'une normalité communément admise.

"Le trouble psychique est un syndrome caractérisé par une altération cliniquement significative de la cognition, de la régulation affective ou du comportement d'un individu, qui reflètent un dysfonctionnement biologique, psychologique ou un processus développemental sous-tendant le fonctionnement mental. Les troubles mentaux sont associés à une détresse significative ou une incapacité dans les activités sociales, occupationnelles ou toute autre activité considérée importante" [2].

La notion de trouble a évolué au cours de "l'ère DSM" pour aboutir à cette définition (issue de la version 5). Cette évolution n'a pas toujours été secondaire à des avancées dans nos connaissances scientifiques, mais également à des contraintes philosophiques et sociales (par exemple, le mouvement antipsychiatrique) qui ont, par ailleurs, considérablement enrichi notre

vision du fonctionnement psychique normal et pathologique. Un exemple notable est le glissement de la notion d'anormalité vers la notion actuelle de détresse ou d'incapacité [4]. Ce faisant, la perception des troubles psychiatriques s'est éloignée de l'entité habituelle en médecine : la maladie (qui correspond à une condition réduisant l'espérance de vie ou la capacité de reproduction, et, si possible, identifiée par une dysfonction anatomique ou physiologique, modèle dit de Boorse [5, 6]). La maladie est, par définition, sensiblement distincte du fonctionnement physiologique normal en raison d'une cause initiale, l'étiologie, et d'un mécanisme intermédiaire, la physiopathologie [7]. Le concept même de maladie n'évolue alors qu'en fonction de l'évolution de la compréhension de ces éléments. Forcé de constater que nous ne disposons pas aujourd'hui de ces éléments en psychiatrie et que l'évolution citée précédemment ne garantit pas une convergence vers cette compréhension.

La notion de troubles mentaux souffre par essence d'une seconde affection congénitale qui la rend difficilement compatible avec le modèle classique de la maladie : un défaut de validité scientifique et médicale. La principale raison est l'absence de "gold standard" biologique (d'une observation anatomo-physio-clinique) en psychiatrie, essentiellement par défaut d'une compréhension exhaustive de la physiopathologie ou de la psychopathologie. En conséquence, la validité des diagnostics psychiatriques repose sur des critères indirects. Cinq ont été proposés par Eli Robins et Samuel Guze en 1970 [8] : la reproductibilité et la cohérence des signes et des symptômes, la délimitation nette entre les entités, l'évolution et le pronostic, la familialité et les biomarqueurs. Or l'approche statistique utilisée pour élaborer le DSM assure d'identifier des symptômes associés et reproductibles, mais s'interdit de leur donner une cohérence, tout en compliquant la recherche de biomarqueurs, en demeurant athéorique. Cette difficulté de validation est d'ailleurs exprimée par les auteurs eux-mêmes : *“dans le DSM[-III], il n'est pas supposé que chaque trouble mental soit une entité discrète avec des frontières nettes (soit une*

discontinuité) entre ce trouble et les autres troubles mentaux, de même qu'entre ce trouble et l'absence de trouble mental" [9].

b) La hiérarchisation diagnostique et la place du diagnostic d'épisode

Si les épisodes psychiques sont l'entité élémentaire, les troubles mentaux constituent le niveau organisationnel supérieur. Ils peuvent être définis soit par un ensemble de symptômes, c'est le cas par exemple pour les troubles neurodéveloppementaux pour lesquels l'identification d'épisodes est par définition impossible, soit par la survenue, voire la répétition, d'épisodes.

En tant qu'une des grandes catégories d'affections psychiques, les troubles de l'humeur ont une place prédominante dans cette nosographie. La simple existence d'un EDC définit le trouble dépressif caractérisé et sa répétition (avec un intervalle libre de deux mois au moins) le trouble dépressif récurrent. Le diagnostic ainsi posé, dit longitudinal, est donc par définition changeant, évoluant au gré du parcours du patient. Ce défaut de stabilité, voire de reproductibilité dans le temps, constitue également un frein pour caractériser les mécanismes physiopathologiques associés à chaque trouble.

3. La dépression bipolaire

Le concept de dépression bipolaire n'a pas été retenu dans cette nosographie internationale. Le postulat de base est que certaines caractéristiques d'un épisode dépressif seraient en faveur d'un trouble de l'humeur bipolaire (voir **Tableau 2**), associant par les signes cliniques un diagnostic d'épisode et un diagnostic longitudinal [10]. Le concept de dépression bipolaire ne correspond pas strictement à l'existence d'une pathologie bipolaire, mais suggère son existence ou celle de processus physiopathologiques proches de ceux de la pathologie bipolaire.

Tableau 2 : caractéristiques évolutives et de réponse au traitement évocatrices d'une dépression bipolaire ; proposition de critères diagnostiques pour un trouble du spectre bipolaire qui engloberait les dépressions bipolaires, les séparant ainsi de la catégorie "trouble dépressif". Traduit et adapté d'El-Mallakh et al. 2006 et Ghaemi et al. 2001 [10, 11].

Éléments du cours évolutif évocateurs de dépression bipolaire	Éléments de réponse thérapeutique évocateurs de dépression bipolaire
Âge de début jeune	Hypomanie induite par les antidépresseurs
Récurrence des épisodes	État psychotique, mixte (de l'humeur) ou suicidalité induite par les antidépresseurs
Dépression du post-partum	
Cycles rapides	Cycles rapides induits par les antidépresseurs
Épisode de durée brève	Absence de réponse rapide
Personnalité de base hyperthymique (extravertie, énergique)	Tolérance (résurgence symptomatique malgré maintien du traitement)
Proposition de critères définissant le trouble du spectre bipolaire	
<p>A. Au moins un épisode dépressif caractérisé</p> <p>B. Absence d'épisode maniaque ou hypomane spontané</p> <p>C. Présence des deux critères du groupe "C" plus un critère du groupe "D" ou d'un critère du groupe "C" et de deux critères du groupe "D"</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Antécédent familial, au premier degré, de trouble bipolaire 2. Épisode maniaque ou hypomane induit par les antidépresseurs <p>D. Si aucun des critères "C" n'est présent, au moins six critères du groupe "D"</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Personnalité de base hyperthymique 2. Épisodes dépressifs caractérisés récurrents (nombre supérieur à 3) 3. Épisodes brefs (en moyenne inférieurs à 3 mois) 4. Dépression avec caractéristiques atypiques 5. Dépression avec caractéristiques psychotiques 6. Âge de début des troubles jeune (inférieur à 25 ans) 7. Dépression du post-partum 8. Résurgence symptomatique sous antidépresseurs 9. Résistance à plus de trois essais de traitement par antidépresseurs 	

Cette approche propose un avantage notable : elle permet le diagnostic précoce, dès le premier épisode thymique, alors que le DSM impose la survenue d'un épisode hypomane ou maniaque pour diagnostiquer un trouble bipolaire. L'enjeu est de taille, car si un trouble dépressif doit être traité par antidépresseurs, un patient souffrant de dépression bipolaire réagira différemment à ces mêmes molécules [12]. Si les premiers épisodes peuvent être traités avec

succès par des antidépresseurs seuls, il est possible que les rémissions soient incomplètes (faisant entrer le patient dans une forme chronique de dépression), qu'il y ait une résurgence de la symptomatologie sous traitement ou tout simplement une résistance thérapeutique. Plus grave, il existe également un risque de virage de l'humeur (survenue d'un épisode hypomane ou maniaque) déclenché par ces traitements s'ils sont prescrits de façon isolée [13-15]. Il est alors nécessaire que le traitement de ces patients comporte une molécule stabilisatrice de l'humeur permettre un traitement à la fois efficace et sécurisé [10].

Développer de nouveaux outils est nécessaire pour faciliter le diagnostic et le traitement rapide de cette affection car les patients souffrants aujourd'hui d'un trouble bipolaire, ou assimilé, sont souvent victimes d'un retard diagnostique important. Cela est majoritairement dû au fait que ces patients souffrent le plus souvent d'EDC, et qu'il peut se passer plusieurs années avant qu'une symptomatologie mixte ou maniaque se manifeste [16]. En conséquence la prescription d'un traitement est également retardée. Cela entraîne un risque de complications non négligeable (risque de survenue d'une phase maniaque ou hypomane, épisodes dépressifs graves et résistants, passages à l'acte suicidaires...) [17]. Ce retard de prise en charge concernerait près de 60% des patients bipolaires qui présentaient un EDC et peut durer jusqu'à dix ans [18].

4. L'approche WKL : alternative phénotypique

a) Généralités

L'école de Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL), propose une approche alternative de ces concepts et de la nosographie. Carl Wernicke (1848-1905) et son élève, Karl Kleist (1879-1960) ont profité d'inspirations à l'interface entre neurologie et psychiatrie (ils étaient chacun à la fois neurologues et psychiatres) pour établir les lignes directrices de leurs descriptions des maladies mentales [19, 20]. Deux idées (ou principes) guident notamment le travail de Kleist. Tout

d'abord il expose un principe dit « longitudinal », qui veut que les différents tableaux cliniques présentés par un unique patient soient vraisemblablement l'expression de la même maladie. Kleist reprend l'habitude de Wernicke : il décrit ces tableaux avec force détail durant des suivis de longue durée. Il isole ainsi les psychoses avec accumulation de symptômes - l'existence de symptômes entre les épisodes - et le fait que certains patients présentent des épisodes plus ou moins variés lors des récurrences - dissociant ainsi les formes purement unipolaires et des formes bipolaires. La seconde idée est en fait une inspiration issue de sa pratique de la neurologie (notamment dans les hôpitaux de campagne au cours de la Première Guerre mondiale). Elle l'amènera à systématiser son analyse en fonction de localisations corticales, mais surtout à hiérarchiser et privilégier certains symptômes, supposés plus spécifiques d'une étiologie particulière, au détriment d'autres.

C'est alors du côté Est du rideau de fer que Karl Leonhard (1904-1988) complète cette classification. Il reprend les principes proposés par ses prédécesseurs et les complète par celui dit de "l'agrégation familiale". Il suppose que deux membres d'une même famille qui présentent des troubles mentaux, d'allure similaire ou différente, présentent probablement des expressions différentes d'une même pathologie mentale. Il offre ainsi une nouvelle façon d'identifier des symptômes essentiels de chaque phénotype : ce sont les symptômes qui sont le plus volontiers partagés par les membres des familles touchées. Dans sa version de la classification, qui date de 1968, il expose 35 phénotypes principaux organisés en fonction de ces trois principes et de leur évolution : unipolaire ou bipolaire, avec ou sans accumulation de symptômes et continue ou épisodique (voir **Tableau 3**) [21]. Cette classification est demeurée confidentielle, expliquant la pauvreté des travaux qui explorent ces phénotypes et les mécanismes biologiques qui y sont associés. Ces phénotypes présentent toutefois des éléments de supériorité sur les troubles de la nosographie DSM : leur fiabilité, représentée par la reproductibilité diagnostique intercliniciens et dans le temps, est meilleure [22-25].

Tableau 3 : représentation des différentes psychoses décrites dans la classification de Wernicke-Kleist-Leonhard, organisée selon leur cours évolutif, les domaines neuropsychologiques qui sont concernés (exclusivement ou de façon prédominante) et leur polarité. D : dépression, E : euphorie, H : hétérophrénie, P : paraphrénie, C : catatonie. La notion "rémittent récidivant" correspond à une évolution épisodique sans accumulation de symptômes résiduels entre les épisodes, la notion de "rémittente progressive" correspond à une évolution épisodique avec accumulation de symptômes résiduels entre les épisodes. Tableau adapté et traduit de Foucher et al. 2020 [22].

Cours évolutif	Catégorie diagnostique	Domaines neuropsychologiques concernés / prédominants			Polarité
		Affect	Pensées	Psychomotricité	
Rémittent récidivant	Psychoses phasiques affectives	Dépression (D) pures	Euphories (E) pures		Unipolaire
		D agitée	E improductive		
		D hypochondriaque	E hypochondriaque		
		D tourmentée	E exaltée		
		D suspicieuse	E confabulatoire		
		D indifférente	E indifférente		
		Manie pure			
		Mélancolie pure			
	Psychose maniaco-dépressive				
	Psychoses cycloïdes	Psychose d'anxiété/félicité	Psychose confusionnelle	Psychose motrice	Bipolaire
Rémittente progressive	Schizophrénies non systématisées	Paraphrénie affective	Cataphasie	Catatonie périodique	
Progressive continue	Schizophrénies de système	Hétérophrénies (H) de système	Paraphrénies (P) de système	Catatonies (C) de système	Monomorphe
		H naïve	P hypochondriaque	C parakinétique	
		H bizarre	P phonémique	C maniérée	
		H superficielle	P confabulatoire	C prokinétique	
		H autistique	P incohérente	C négativiste	
			P fantastique	C à réponses précipitée	
	P expansive	C inertielle			

b) La classification WKL appliquée aux troubles de l'humeur

La classification WKL propose 5 phénotypes dépressifs purs [21]. Leur regroupement est permis par un ensemble de caractéristiques communes : une atteinte prédominante sur l'humeur, l'absence d'inhibition de la pensée ou de troubles de la psychomotricité, l'absence de symptômes ou d'éléments du cours évolutif évocateurs de mixité ou de bipolarité et une guérison complète, sans déficit, à l'issue de chaque épisode (y compris s'ils sont de longue durée). Chacune de ces formes est bien circonscrite : elles sont singulièrement différentes les unes des

autres et il n'existe pas de continuum, qualitatif ou de gravité, entre elles. Une limite toutefois est à observer : la plupart de ces expressions cliniques peuvent constituer soit un phénotype à part entière, soit une expression de la psychose maniaco-dépressive (MDI). La distinction repose alors sur un spectre symptomatique plus étroit pour les formes pures, qui semblent se réduire à l'essence de leur description, sur l'existence de symptômes spécifiques de la MDI et sur des éléments associés (le cours évolutif et la familialité notamment). Historiquement, cette distinction fut une des principales contributions de l'école WKL à la nosographie Kraepelinienne.

6 phénotype dépressif unipolaire, la mélancolie pure peut être considérée à part dans la mesure où elle concerne à la fois une tristesse de l'humeur (dont la profondeur peut être très variable), une inhibition de la pensée et un appauvrissement de la psychomotricité. Dans ce contexte, aucune dimension symptomatique ne semble prendre le pas sur les autres, et donc aucune atteinte n'est absolue (pas de tristesse intense, de stupeur notamment) et le tableau se présente comme très cohérent. Une des caractéristiques les plus notables est l'absence de réactivité du tableau à l'environnement extérieur : les patients demeurent impassibles et même émoussés sur le plan de l'affect. Ici encore, une telle présentation peut survenir au cours de la MDI ou en tant que phénotype unipolaire isolé. La distinction est faite de façon identique à ce qui peut être proposé pour les autres formes de dépression.

c) Spécificité de la maladie maniaco-dépressive

La MDI selon WKL est l'héritière directe du concept Kraepelinien basé sur l'observation de phénotypes qui n'occasionnaient pas une évolution vers une « démence précoce » (une involution qui caractérise les schizophrénies) [26]. Si la description de Kraepelin était focalisée sur cette notion d'involution, les travaux de l'école WKL, ainsi que ceux de Neele, introduisent la notion de bipolarité (qu'ils appliquent également à d'autres phénotypes dont les psychoses

cycloïdes et les schizophrénies non systématisées). La MDI n'est alors plus définie uniquement par son pronostic, mais par son cours évolutif (épisodes psychiques récidivants) et les caractéristiques cliniques des épisodes. Ceux-ci peuvent alors alterner entre deux pôles (en l'occurrence dépressif et euphoriques), ce qui signe indubitablement le diagnostic. Les patients peuvent également présenter certaines caractéristiques cliniques en faveur d'une atteinte d'allure hétérogène. Typiquement, cela peut se traduire par la présence simultanée de symptômes d'activation, d'inhibition ou d'épargne des différents domaines neuropsychologiques (signant une symptomatologie dite mixte ou une "*incomplétude des pôles*" si un domaine est épargné). On peut également observer des fluctuations cliniques qui peuvent être assimilées à une instabilité voire des virages (passage d'un pôle à l'autre) a minima.

La MDI est singulièrement différente du trouble bipolaire des classifications internationales actuelles. Bien que ces deux concepts concernent des patients similaires, qui alternent entre deux pôles symptomatiques opposés, la MDI est plus inclusive. Elle reprend les concepts avancés pour la dépression bipolaire (diagnostic basé sur les caractéristiques cliniques des épisodes) et peut être diagnostiquée chez des patients qui n'ont présenté que des épisodes dépressifs, voire un seul épisode. Elle est également plus restreinte, car si la simple existence d'un épisode maniaque ou hypomane suffit au diagnostic de trouble bipolaire ce n'est pas le cas pour la MDI. En effet, Leonhard décrit des phénotypes thymiques unipolaires purement euphoriques dont l'évolution est bien différente de la symptomatologie fluctuante de la MDI. Ces phénotypes ont vu leur existence régulièrement remise en question et ils sont absents des classifications internationales actuelles. Il faudra par exemple plusieurs années pour que Jules Angst revienne à la description de manies pures grâce à la cohorte de patients dite "de Zurich", observée pendant près de 40ans, et milite pour qu'épisode euphorique ne soit pas synonyme de trouble bipolaire [27, 28].

5. La dépression anergique

a) Historique

L'une des premières descriptions modernes de la dépression anergique remonte au début du siècle dernier avec les travaux de Maurice Dide et Paul Guiraud [29] et la description de l'anhédonie, en tant que symptôme psychique [30]. C'est cependant avec le concept d'*inert psychasthenia* développé par Alexander que cette expression clinique est reconnue comme une pathologie dépressive distincte de la forme "classique" mélancolique [31]. Sa présentation clinique est atypique ce qui en fait une forme en porte à faux avec les conceptions classiques de la dépression (notamment la double distinction endogène/réactionnelle et névrotique/psychotique), d'autant plus que la perception sociale de la maladie dépressive dans les années 50 faisait que ces patients consultaient rarement. Alexander fait alors deux constatations qui guideront l'histoire de la dépression anergique (ainsi que le présent travail) : cette forme clinique est souvent chronique ou récidivante et elle répond plus volontiers à l'utilisation des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (en l'occurrence les patients d'Alexander ont mieux répondu à l'iproniazide, un IMAO non sélectif, qu'à la sismothérapie).

Ces travaux ont été repris dans les années 80 par une équipe de l'université de Pittsburgh menée par Jonathan Himmelhoch et Michael Thase. Cette description a été réalisée en plusieurs étapes. Une première série de cas a permis la reconnaissance du tableau, du fait qu'il survenait volontiers chez des patients qui présentaient des caractéristiques dites "bipolaires" (voire un véritable trouble bipolaire) et la mise en évidence de sa sensibilité à l'association de la tranylcypromine (un IMAO non réversible et non sélectif) avec du lithium [32]. Les travaux suivants ont permis de montrer sa tendance à résister aux thérapeutiques alors couramment utilisées (en particulier aux antidépresseurs tricycliques) et de confirmer l'efficacité de la tranylcypromine associée au lithium dans des essais comparatifs randomisés [33-35].

b) Clinique

Les auteurs de ces études mettent en évidence plusieurs caractéristiques remarquables de cette forme clinique : elle est volontiers récidivante ou chronique, survient dans le cadre de troubles bipolaires de type 1 et de type 2 et elle s'accompagne volontiers de signes neurovégétatifs de dépression inversés (soit hyperphagie avec prise de poids et/ou hypersomnie). Himmelhoch et son équipe ont pu identifier les caractéristiques cliniques de cette forme et ont proposé des critères diagnostiques opérationnels (voir **Tableau 4**) [33]. Ces critères sont spécifiques au type de dépression, mais ne tiennent pas compte des caractéristiques évocatrices de dépression bipolaire.

Tableau 4 : caractéristiques de la "dépression anergique bipolaire" décrite par Himmelhoch et al. [33].

Caractéristiques de la « dépression bipolaire anergique »
<ul style="list-style-type: none">• Réduction des comportements moteurs, volontaires et involontaires.• Perçue comme une inhibition de la volition, soit une incapacité à initier une activité instrumentale, et non comme une anhédonie ou une dépression.• Les reproches envers soi-même et l'anhédonie surviennent secondairement au fait que le patient impute ses symptômes à de la paresse ou de l'indécision.• L'idéation suicidaire, aussi importante que dans d'autres syndromes, survient tardivement au cours de l'évolution, quand les incapacités s'accumulent.• La symptomatologie végétative inclut souvent un ou plusieurs des signes suivants :• Hypersomnie.• Hyperphagie et/ou prise de poids.• Diminution de la consommation d'alcool.

Notre actuel propos est de présenter une approche légèrement différente de ce diagnostic. Tout d'abord en l'identifiant comme un diagnostic de tableau clinique, soit une expression clinique survenant dans le cadre d'un autre phénotype. Les critères diagnostiques opérationnels que nous avons proposés (voir **Tableau 6** dans la Partie IV – Article) pour la conduite de notre étude reprennent les bases développées par l'équipe de Pittsburgh en y ajoutant des éléments

spécifiques au diagnostic phénotypique de MDI. En effet, notre expérience clinique nous a également fait suggérer que ce tableau survenait essentiellement au cours de MDI, mais que certains de ces patients, qui ne satisfaisaient pas aux critères diagnostiques du trouble bipolaire alors qu'ils répondaient aux critères de MDI, ne pouvaient pas être facilement identifiés et traités si nous nous limitons à la nosographie internationale.

Le tableau de dépression anergique se distingue par certaines caractéristiques qui lui sont propres. L'anergie n'est pas obligatoirement une sensation d'absence d'énergie, mais peut être une incapacité à en disposer librement. Le patient s'allonge d'ailleurs souvent sans dormir ni chercher à récupérer, mais par incapacité à faire autre chose. La réalisation de la moindre action dirigée lui est difficile à initier, avec parfois un sentiment de membres lourds, et à maintenir. Souvent elle entraîne un sentiment de fatigue qui peut être intense. La psychomotricité est atteinte, avec une diminution de la psychomotricité affective, mais ce symptôme est souvent affecté par le caractère réactif du tableau et il est donc difficile à objectiver. Il existe une atteinte de la sphère émotionnelle malgré une quasi-absence de tristesse "innée" ou de douleur morale. Bien qu'inconstant, un sentiment de tristesse peut être présent. Il est alors réactionnel à la constatation d'incapacité faite par le patient et souvent portée par une culpabilité objectivement compréhensible. Si un émoussement des affects est présent, il ne concerne que les éléments positifs et est le plus souvent d'intensité modérée (en cela la dépression anergique se distingue de la mélancolie où l'émoussement affectif est intense et concerne l'ensemble de la sphère affective). Un sentiment d'anxiété diffuse peut être présent, il fait lui aussi écho à la prise de conscience des incapacités. La pensée, tant sa vitesse que sa continuité, est le plus souvent préservée. Contrairement à la mélancolie, l'atteinte due à la dépression anergique est hétérogène avec une atteinte des sphères affectives et psychomotrices et un respect de la sphère idéique (une hétérogénéité qui constitue un élément évocateur de MDI).

La dépression anergique s'installe volontiers rapidement, mais, si elle peut exister de façon fugace dans ce cadre d'autres atteintes psychiques, elle doit être persistante (pendant plusieurs semaines) pour être considérée à part entière. Elle peut fluctuer avec des périodes d'amélioration qui peuvent durer de quelques heures (typiquement une amélioration vespérale) à quelques jours. Ce caractère fluctuant peut être suggéré avant même la survenue de l'épisode, par l'existence d'épisodes antérieurs qui peuvent être différents les uns des autres, voire d'une polarité maniaque. Cette variabilité de l'expression et de l'intensité clinique est caractéristique des MDI. La réactivité est également typique de ce tableau et une conséquence de l'instabilité qui signe la MDI. Elle correspond à des modifications de son intensité et de l'expression clinique par le contexte social. Généralement, ces patients sont moins intensément atteints quand ils sont en interaction avec autrui, par exemple lors d'un entretien psychiatrique, et ce d'autant plus que cette interaction se prolonge. Cet état ne dure pas et contraste singulièrement avec celui que présente le patient directement avant et après la période d'interaction. Cet élément clinique peut prendre la forme d'un décalage entre le discours des proches du patient, qui le décrivent intensément atteint et handicapé, et l'état clinique constaté au cours de l'entretien.

c) Relations avec les classifications actuelles

Il existe une catégorie diagnostique, dans la classification du DSM-5, qui se rapproche du concept de dépression anergique : la dépression atypique (voir **Tableau 5**). Il s'agit de la version que les rédacteurs du DSM ont retenue, privilégiant ainsi les travaux de l'équipe de l'université de Columbia, menée par Frederick Quitkins, à ceux de Pittsburgh. Cette description repose sur le fait que des patients qui présentaient des caractéristiques cliniques différentes (voire opposées) de celles de la mélancolie étaient plus sensibles aux IMAO qu'aux autres traitements (dont les tricycliques) [36-39]. Cette approche a été complétée par l'observation de profils biologiques qui ont accentué le distinguo entre dépression mélancolique et atypique : la première semblait liée à une hyperactivité du système hypothalamo-hypophysaire surrénalien

(HHS) contrairement à la seconde qui semblait impliquer plus de déséquilibres des mécanismes liés à l'inflammation (pour revue, voir [40, 41]). Respectant la volonté de disposer de diagnostics d'épisode indépendants du diagnostic longitudinal et se conformant à plusieurs critères de validité (ici les critères de cohérence symptomatique et de biomarqueurs), la dépression atypique entre dans la nosographie internationale avec la version 4 du DSM [42]. Comme tout diagnostic d'EDC dans la nosographie DSM, il s'agit d'un diagnostic transversal qui n'a pas été pensé pour être associé à un trouble spécifique.

Tableau 5 : critères diagnostiques d'épisode dépressif avec caractéristiques atypiques selon le DSM-5 [2].

<p>Avec caractéristiques atypiques : Cette spécification peut s'appliquer quand ces caractéristiques prédominent pendant la plupart des jours au cours de l'épisode actuel ou le plus récent d'un trouble dépressif caractérisé ou d'un trouble dépressif persistant.</p> <p>A. Réactivité de l'humeur (c.-à-d. que les événements positifs réels ou potentiels améliorent l'humeur).</p> <p>B. Deux (ou plus) des caractéristiques suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Prise de poids ou augmentation de l'appétit significative.2. Hypersomnie.3. Membres « en plomb » (c.-à-d. sensation de lourdeur, « de plomb », dans les bras et les jambes).4. La sensibilité au rejet dans les relations est un trait durable (c.-à-d. qu'elle n'est pas limitée aux épisodes de trouble thymique) qui induit une altération significative du fonctionnement social ou professionnel. <p>C. Ne répond pas aux critères « avec caractéristiques mélancoliques » ou « avec caractéristiques catatoniques » au cours du même épisode.</p>

Récemment la spécificité et la validité de ce diagnostic ont été les sujets de discussion [43]. Un des premiers sujets est l'hétérogénéité au sein même des patients diagnostiqués avec une dépression atypique. Contrairement à la dépression anergique, il s'agit là d'une spécificité qui "colore" un EDC, donc d'un diagnostic d'épisode uniquement. Il ne correspond pas à un diagnostic longitudinal de façon spécifique, bien qu'une proportion non négligeable de patients qui souffrent de dépression atypique soient, en fait, atteints par un trouble bipolaire. Cette

caractéristique va à l'encontre de la notion de délimitation entre les entités diagnostiques, censée participer à la garantie de leur validité. Le choix du critère "*réactivité de l'humeur*", s'il semble tout à fait similaire à son équivalent de la dépression anergique, a en fait été avancé avec une idée bien différente : puisque l'absence de réactivité était essentielle à la dépression mélancolique, la dépression atypique, en tant qu'opposée à la mélancolie, se devait de l'exclure. Récemment discutée, cette caractéristique de la dépression atypique semble, aux yeux de certains auteurs, peu discriminante quand elle est considérée de façon isolée, et plus volontiers le signe d'une intensité clinique modérée [44, 45].

Les découvertes biologiques qui soutiennent la dépression atypique pourraient également participer au contraste avec la dépression anergique. La diminution de l'activité de l'axe HHS a été objectivée dans la dépression atypique, et cela en comparaison avec des patients dépressifs mélancoliques et des sujets sains [46, 47]. Cette constatation était cohérente à la fois avec les réponses au test à la dexaméthasone effectués chez ces mêmes patients [47], mais également avec les observations faites par l'équipe de Pittsburgh, cette fois chez des patients dépressifs anergiques [48]. Or cela contraste avec les résultats de la méta-analyse de Belvederi et al. car celle-ci met en évidence une hyperactivité de l'axe HHS dans les trois phases (maniaque, euthymique et dépressive) du trouble bipolaire [49]. L'interprétation de ces résultats est toutefois délicate, car il s'agit d'études concernant des populations de taille réduite, que la coexistence de différentes formes cliniques au sein d'une même population dans les études sur le trouble bipolaire a pu niveler les résultats. De plus les explorations concernant l'axe HHS souffrent d'une grande variabilité ainsi que de faibles performances de spécificité et de sensibilité (surtout quand elles sont utilisées de façon isolée) [50, 51]. Les seules autres affections neuropsychiatriques à présenter un profil biologique similaire à celui de la dépression atypique sont l'état de stress post-traumatique, le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie [52], diagnostics qui peuvent revêtir l'aspect d'une dépression atypique (ou

anergique sans les caractéristiques de la MDI). D'autre part, certaines études ont montré que les épisodes mixtes pouvaient être associés à une hyperactivité de l'axe HHS qui dépassait même celle des épisodes dépressifs ou maniaques purs [53-56]. Malheureusement, il n'existe pas d'étude explorant ces caractéristiques biologiques en fonction des symptômes de mixité tels que conceptualisés par Leonhard et qui sont présents dans la dépression anergique. Une exploration détaillée des différences cliniques et biologiques entre ces entités diagnostiques permettrait d'en préciser les contours et de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques transversaux.

De plus, si l'efficacité des IMAO dans cette indication semble bien établie, l'inefficacité des autres molécules est discutée, notamment concernant les molécules de première ligne (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou ISRS)[57]. En conséquence, et compte tenu du profil de tolérance des IMAO (que nous aborderons plus loin), il n'a pas été jugé judicieux de proposer leur utilisation en première intention. Les principales recommandations thérapeutiques sont formelles : il convient de traiter les épisodes de dépression atypique de la même façon qu'un autre EDC [58].

d) Dépression anergique et apathie

Le cœur de la symptomatologie de la dépression anergique, marquée par l'avolition nous approche de l'apathie. L'apathie n'est pas spécifique à la dépression, mais un syndrome transnosographique, dépassant le cadre de la dépression, mais aussi celui de la psychiatrie [59]. On peut par exemple l'observer dans certaines maladies neurologiques, dont des maladies neurodégénératives (en particulier la maladie de Parkinson et celles qui, formant le groupe des synucléinopathies, y sont assimilées) [60]. De fait, la perte de la motivation a depuis longtemps été étudiée par les neurologues. La rencontre de ceux-ci avec les psychiatres a d'ailleurs permis le développement d'un vocabulaire précis pour décrire cette dimension symptomatique [61]. Il

est nécessaire de convenir que les termes que nous avons proposés en établissant nos critères diagnostiques ne correspondent pas tout à fait à ce lexique. En effet, nous utilisons le terme d'*avolition* comme incapacité à initier ou maintenir une action dirigée, alors que ce concept correspondrait plus volontiers aux termes d'amotivation ou d'apathie (au sens neurologique, c'est-à-dire excluant la définition psychiatrique historique qui correspond à une absence de ressenti émotionnel). Ici se situe une notion illustrant notre difficulté à décrire les tableaux tel celui de la dépression anergique : le terme *apathie* correspond à une perte de la motivation qui n'est pas attribuable à une humeur dépressive. Selon si nous observons le critère de *tristesse secondaire* ou pas, le patient est apathique ou ne l'est pas. Or on peut penser que les mécanismes physiopathologiques sont différents selon les liens de causalité en jeu (une apathie provoquant une tristesse secondaire ou une tristesse qui engendre une amotivation) malgré une symptomatologie en apparence identique. Ceci explique pourquoi, si la tristesse est accessoire dans la dépression anergique, celle-ci doit être systématiquement secondaire.

L'apathie est perçue comme une altération de la motivation. Les compétences motivationnelles peuvent être séparées en deux fonctions neurologiques : deux « hédonies » qui interviennent différemment. L'hédonie dite d'anticipation correspond à la perception qu'un sujet a d'un plaisir futur qui viendra récompenser une action ou une attitude de sa part. Elle intervient dans un jeu de balance entre les estimations, a priori, de la récompense attendue et de l'effort à effectuer pour obtenir cette récompense [62]. L'action est considérée justifiée et réalisée si cette balance penche en faveur de la récompense. La seconde hédonie est nommée hédonie de consommation. Elle correspond au plaisir perçu immédiatement ou a posteriori de la réalisation de l'action. Gardée en mémoire, cette notion peut alors être utilisée pour influencer le poids de l'hédonie anticipatoire lors d'une nouvelle mise en jeu de la balance motivationnelle. On peut entrepercevoir ici la complexité fonctionnelle du système motivationnel et le fait qu'elle pourrait être altérée de plusieurs façons. La réactivité observée dans la dépression

anergique pourrait ici également avoir un rôle d'orientation : si ces patients peuvent ressentir du plaisir immédiat et s'activer quand ils sont sollicités, il est possible que la fonction d'hédonie de consommation soit préservée chez eux. Le déséquilibre de la balance motivationnelle, qui pousse le patient à ne pas effectuer d'action, serait alors dû à une diminution de la capacité à estimer une récompense à venir, à une surestimation de l'effort à consentir ou à une incapacité à restituer l'importance d'une satisfaction passée.

e) Valeur biologique

Ces fonctions motivationnelles ont été localisées au niveau des cortex frontal médial et cingulaire antérieur (dans sa partie dorsale - CCAd) et dans le striatum ventral (SV) [63]. Ces régions sont volontiers sous l'influence, principale, mais non exclusive, du système dopaminergique mésolimbique. Cette influence se fait selon un schéma qui implique deux types de signaux : la stimulation phasique et la stimulation tonique [64, 65]. La fréquence de la stimulation dopaminergique phasique (avec des activations courtes, de l'ordre de 100 à 200 ms) augmente ou diminue en fonction de la concordance entre plaisir estimé a priori et plaisir effectivement ressenti [66]. Elle permet ainsi d'intégrer qu'un événement a été meilleur ou pire que prévu et d'influencer les décisions à venir. L'activité dopaminergique de fond, dite tonique, est perçue comme régulatrice des niveaux d'activité physique et cognitive [66, 67]. De plus, il semblerait que cette activité tonique influence positivement l'efficacité de l'activité phasique, notamment en termes de capacité de recrutement des neurones [64, 68].

L'influence de la neurotransmission dopaminergique sur la fonction motivationnelle a fait l'objet de nombreuses explorations chez l'animal [69, 70]. Il a également été montré, chez l'homme, qu'empêcher l'action de ce neurotransmetteur engendrait des symptômes dépressifs et une perte de la motivation [71]. Enfin, nous savons que certaines pathologies neurodégénératives qui sont particulièrement marquées par un dysfonctionnement

dopaminergique sont susceptibles de provoquer un comportement apathique. C'est le cas, par exemple, des synucléinopathies, dont la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy [72-74]. Il est remarquable de constater que la symptomatologie de la dépression anergique est sensiblement similaire à l'apathie observée dans les maladies neurologiques et en particulier dans les synucléinopathies. Ces similitudes ne sont pas limitées aux compétences motivationnelles et hédoniques. Dans un travail ancillaire à l'étude que nous présentons ici, les patients qui souffraient de dépression anergique présentaient des signes qui ont déjà été décrits comme des prodromes des synucléinopathies [75, 76] (Annexe 1). Ces signes (dont des troubles neurovégétatifs, des anomalies du sommeil de type *rapid eye movements* et des symptômes neuro-sensoriels...) étaient interprétés comme des signes de dysfonctionnement dopaminergique a minima.

L'hypothèse d'une participation dopaminergique à la physiopathologie des troubles de l'humeur, en particulier dans le cadre du trouble bipolaire [77], est avancée depuis plusieurs années dans la littérature [78]. Elle est évoquée à la fois dans la dépression unipolaire et bipolaire et concerne systématiquement des structures liées aux processus motivationnels et de l'hédonie. Cependant les atteintes physiopathologiques semblent différentes selon le cadre étiologique et la symptomatologie [79]. Pendant longtemps le trouble bipolaire a volontiers été associé à un renforcement de la neurotransmission dopaminergique mésolimbique qui conduit à une augmentation des comportements dirigés et à une forte sensibilité au plaisir et à la récompense (notamment dans les phases (hypo)maniaque et euthymique) [80]. Cependant, des données récentes à propos de la phase dépressive semblent la différencier des autres phases du trouble bipolaire [80] et de récents travaux ont suggéré que ces patients présentaient un déficit fonctionnel de neurotransmission dopaminergique mésolimbique [81]. Cette tendance est similaire à celle observée chez les patients dépressifs unipolaires, ce qui pourrait expliquer certaines similitudes symptomatologiques, dont la présence de l'apathie [82]. Ces observations

physiologiques nous confortent dans notre hypothèse, à savoir que le tableau clinique de dépression anergique peut être lié à un déficit dopaminergique et qu'il peut survenir dans le cadre d'un phénotype de trouble bipolaire.

Il semble également primordial de considérer les interactions de ce système avec le fonctionnement neurologique global et en particulier avec la neurotransmission sérotoninergique (5-HT) [83-85]. L'importance de ces interactions est soulignée par l'observation d'une efficacité sur des symptômes d'apathie de certaines molécules modulant le système 5-HT, en particulier des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2c} [86]. De plus, une partie de la symptomatologie de la dépression anergique.

III. Implications thérapeutiques

1. Les limites des stratégies habituelles

La relation entre déficit fonctionnel de ces neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline (NE) et dopamine (DA)) et dépression, de même que celle entre effet antidépresseur et normalisation de ces déficits, est bien établie et guide la majorité des stratégies thérapeutiques utilisées aujourd'hui [87]. Les antidépresseurs les plus couramment utilisés, les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), agissent en inhibant les mécanismes de recapture de ces neurotransmetteurs (majoritairement par des canaux nommés SER et NET situés sur l'extrémité axonale du neurone d'amont) [88]. Comme leurs noms l'indiquent ces molécules ciblent spécifiquement les activités 5-HT et NE, laissant la neurotransmission DA dans un "angle mort" pharmacologique. Cela a deux principaux effets 1) ces traitements risquent d'être inefficaces chez les patients dont l'atteinte physiopathologique implique un déficit DA et 2) l'utilisation de ces molécules est susceptible d'aggraver cette atteinte physiopathologique précise. En effet, parmi les interactions entre ces systèmes de neurotransmission il existe un effet inhibiteur de 5-HT sur DA, notamment via des récepteurs

5-HT_{2c} [84]. Logiquement, on peut penser qu'augmenter le tonus 5-HT sans antagoniser ces récepteurs et sans support DA implique un risque de survenue d'une symptomatologie apathique ou d'aggravation d'une telle symptomatologie si elle est préexistante. Ceci pourrait expliquer l'efficacité relativement faible de ces molécules sur des tableaux comme la dépression anergique. De plus, certains travaux ont permis d'identifier l'apathie comme un effet secondaire de ces médicaments : ce serait un des quatre principaux effets secondaires psychologiques les plus fréquents et il concernerait entre un cinquième et un tiers des patients traités [89-92]. Il semble donc essentiel, face à une situation telle que celle présentée par la dépression anergique de proposer un traitement antidépresseur qui inclut une valence dopaminergique forte.

La littérature décrit de forts taux de rémission de ces formes (dépression atypique ou dépression anergique de Pittsburgh) obtenus grâce à un traitement utilisant les IMAO. Or ces molécules ne sont pas uniquement dopaminergiques, mais soutiennent également l'activité 5-HT et NE. Pour cette raison, nous faisons, dans notre étude, l'hypothèse que ces trois valences sont nécessaires, de même d'un traitement antidépresseur triaminergique.

2. Des antidépresseurs spécifiques

a) Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) constituent une des plus anciennes classes pharmacologiques antidépressives développées. L'effet antidépresseur de l'iproniazide, le plus ancien d'entre eux, a été décrit par Kline en 1957, la même année que le rapport d'effets similaires par les molécules tricycliques [93]. Les IMAO étaient initialement des molécules antituberculeuses et c'est en observant une amélioration de l'humeur chez les patients infectés et dépressifs que Kline suppose leur effet direct sur la thymie.

Les IMAO ont un objectif similaire à celui des autres classes d'antidépresseurs : augmenter la quantité de neurotransmetteurs monoaminergiques dans les fentes synaptiques. Cependant

ces molécules sont différentes des autres classes dans la mesure où elles n'empêchent pas la recapture de ces substances par les cellules, mais leur dégradation par une enzyme mitochondriale nommée la monoamine oxydase (MAO). Il existe deux isoformes de MAO : la MAO-A (qui dégrade les trois types de monoamines) et la MAO-B (qui dégrade plus spécifiquement la dopamine). Les IMAO, en inhibant ces enzymes vont empêcher le catabolisme des neurotransmetteurs. Ils sont dits sélectifs quand ils n'inhibent qu'un seul des deux types de MAO [94]. L'efficacité des IMAO est aujourd'hui bien établie dans la dépression unipolaire et dans l'EDC survenant au cours de l'épisode bipolaire [57, 95-97]. Contrairement à ce que pourrait suggérer leur large spectre d'action pharmacologique, les IMAO ne sont pas associés à un risque de virage de l'humeur plus élevé que les autres antidépresseurs, et même moindre que des molécules IRSNA ou tricycliques [14]. Les IMAO non sélectifs constituent la seule classe médicamenteuse véritablement triaminergique dont nous disposons aujourd'hui.

Ces molécules ont un profil de tolérance bien particulier. En effet, les MAO ne sont pas spécifiques du système nerveux central. La MAO-A est en particulier présente dans les parois intestinales où elle va avoir pour rôle de dégrader certains composés toxiques, dont la tyramine. Cette action est essentielle, car un excès de tyramine peut provoquer des pics hypertensifs intenses. Inhiber cette enzyme comme le font les IMAO expose au risque de survenue d'un tel pic après un apport alimentaire de tyramine [98]. Cet effet indésirable grave, nommé le "*cheese effect*" (car il pouvait survenir peu de temps après l'ingestion de fromages contenant de grandes quantités de tyramine), est heureusement demeuré rare, mais a profondément marqué les prescripteurs. De fait, la prise d'IMAO non sélectifs implique nécessairement le suivi d'un régime alimentaire strict, dépourvu en tyramine. Les autres effets indésirables de classe sont l'hypotension orthostatique et un risque de syndrome sérotoninergiques en cas de coprescription avec des molécules inhibitrices de la recapture de la sérotonine. En raison de ce profil de tolérance particulier les IMAO sont devenus une classe pharmacologique rarement utilisée par

les praticiens qui la perçoivent comme de maniement hasardeux, malgré de récentes avancées dans le développement de nouvelles molécules et voies galéniques [99-101]. Elle est réservée, aujourd'hui, à des traitements de troisième ou quatrième intention dans les principales recommandations thérapeutiques [58, 96, 97, 102, 103].

b) Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques ont une histoire et un principe d'action sensiblement différents des antidépresseurs. Ce sont des molécules qui ont été développées dans le champ de la neurologie afin de traiter les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Ces molécules n'interviennent pas dans le métabolisme de la dopamine ni des autres monoamines. Elles vont se fixer sur les récepteurs de la dopamine et les activent, ce qui signe leur fonction d'agoniste. Ainsi elles "miment" l'action de la dopamine. Toutefois, cette imitation est largement imparfaite, car 1) les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs dopaminergiques sans distinguer les réseaux ou le type de neurones concernés et ils ne respectent pas les schémas d'activité naturels des réseaux dopaminergiques et 2) ils n'agissent que sur certains sous-types de récepteurs en fonction d'un profil d'affinité propre à chaque molécule [104].

On observe depuis plusieurs années un intérêt des psychiatres pour ces molécules. Elles ont été utilisées comme outil d'exploration du système dopaminergique avant d'être envisagées comme moyen thérapeutique [105-107]. Le principal champ d'utilisation thérapeutique exploré est la dépression et en particulier la dimension amotivationnelle de la symptomatologie dépressive [108]. L'objectif est de restaurer directement une activité dopaminergique. Le pramipexole, un agoniste non-ergotique des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 a montré une efficacité dans ce cadre lors de travaux menés dans la dépression unipolaire [109-113]. Cette efficacité a également été observée dans la prise en charge de l'EDC dans un contexte de

trouble bipolaire, quand ce traitement était utilisé en association avec un stabilisateur de l'humeur [114-117]. Les effets à long terme de cette stratégie semblent également être prometteurs : l'efficacité d'un traitement par pramipexole est susceptible de persister plusieurs mois sans que surviennent des effets indésirables supplémentaires [118]. Il convient de considérer que ces stratégies thérapeutiques sont relativement récentes, qu'elles n'ont pas été évaluées dans des essais de grande envergure et qu'elles n'ont aujourd'hui pas de place dans les recommandations de prise en charge.

Ce type de traitement cible spécifiquement le système dopaminergique. Il est donc nécessaire de le combiner avec d'autres molécules (sérotoninergiques et noradrénergiques) pour obtenir un effet triaminergique. Il semblerait que l'association entre agonistes dopaminergiques et ISRS, en plus d'être moins bien tolérée, n'a pas permis d'obtenir une plus grande efficacité que le pramipexole seul [119]. L'association d'un agoniste dopaminergique et d'un IRSNA n'a, à notre connaissance, pas encore été spécifiquement évaluée.

Le profil de tolérance des patients dépressifs aux agonistes dopaminergiques semble relativement bon. Les principaux effets indésirables sont la survenue d'attaque de sommeil irrépressible, la décompensation d'une insuffisance cardiaque et les troubles du comportement avec désinhibition. Il est remarquable de constater que certains effets indésirables observés chez les patients atteints de maladies neurologiques ne sont pas décrits dans les études explorant les troubles de l'humeur [120]. C'est le cas par exemple de la recrudescence des comportements à risque (jeu, addiction, comportement sexuel), mais également du syndrome de sevrage des agonistes DA, marqué par la survenue de symptômes psychiques (anxiété, attaques de panique, fatigue et dépression) et neurovégétatifs (hypotension orthostatique, diaphorèse) lors de l'arrêt des agonistes DA [121, 122]. Il convient toutefois de demeurer prudent, car ces descriptions sont relativement récentes et concernent des populations de taille réduite.

IV. Article

Tri-Aminergic sensitivity of Anergic Depression: a naturalistic study about a clinical picture occurring in a Manic-Depressive phenotype.

Jeanjean L.C.^{1,2}, de Billy C.^{1,2}, Mainberger O.A.E.^{1,2}, Obrecht A.^{1,2}, Erb A.⁶, Landré L.², Blanc F.^{2,3}, Danila V.⁶, Weibel S.^{4,5}, Bertschy G.^{4,5}, Duval F.⁶, Foucher J.R.^{1,2}.

¹ Non-Invasive neuroModulation Center of Strasbourg (CEMNIS), University Hospital of Strasbourg, France.

² CNRS UMR 7357 iCube, neurophysiology, FMTS, University of Strasbourg, France.

³ Geriatrics Department and Expert Center for Neurocognitive Disorders, University Hospital of Strasbourg, University of Strasbourg, France.

⁴ Department of Psychiatry and Mental Health – University Hospital of Strasbourg, University of Strasbourg, France.

⁵ INSERM UMR 1114, Physiopathology and Cognitive Psychopathology of Schizophrenia, University of Strasbourg, France.

⁶ Department of Psychiatry "pole 8/9", Rouffach Psychiatric Hospital, Rouffach, France.

Corresponding author:

Ludovic Jeanjean

CEMNIS (UF 4768) - CEntre de neuroModulation Non-Invasive de Strasbourg

1 place de l'Hôpital - BP 426

67091 STRASBOURG Cedex.

FRANCE

Tel: + 33 6 30 11 09 13

ludovic.jeanjean@icloud.com

1. Abstract

a) Background

Treatment resistant depression (TRD) Depression is a heterogeneous entity that encompasses varied pathophysiological mechanisms. This diversity can explain their resistance to treatment and undermines the hitherto accepted principle of a unitary disorder treatable by a universal method. The anergic depression (AnD) is a clinical picture defined by anhedonia and apathy and assumed to be a bipolar depression.

b) Material and method

We propose a naturalistic study evaluating the response of AnD to treatments with a tri-aminergic valence. We proposed operationalized criteria including elements of both anergic features and signs of manic-depressive illness's phenotype. Two therapeutic strategies were proposed: 1/ use of non-selective inhibitors of the monoamine oxidase (MAOI); 2/ combination of dopamine direct agonists with serotonin and norepinephrine recapture inhibitors ("AGO" strategy); all the two implicate association with a mood stabilizer.

c) Results

Thirty-three outpatients have been treated. Baseline characteristics were in favor of the chronic and resistant nature of these episodes. Remission rates were substantially high, 75% with MAOI and 37.5% with AGO. The non-relapse rate after one year was 88%.

d) Conclusion

These results lead to two observations: 1/ these patients, despite their initial resistance, have highly responded, especially to MAOI. So, it is very important to keep in the therapeutic arsenal these molecules; 2/ there is a possibility to propose new descriptions of clinical picture, which complete the current ones (here the atypical depression), without a necessary loss of therapeutic efficiency. Such an extensive approach of bipolarity may improve early detection and prognosis of these patients.

2. Introduction

Treatment resistant depressions (TRD) are usually supposed to be a single disorder, always underlain by the same pathophysiology, thus legitimizing one-size-fits-all therapeutic guidelines [58]. However, our definition of depression itself takes into account a broad panel of symptoms, including different major symptoms (i.e. sadness and anhedonia, only one of them is mandatory for the diagnosis according to the DSM-5 [2]). This reading grid reveals itself the heterogeneity of clinical expressions beyond the single diagnosis of *major depressive episode* (MDE) and lead to the old, but increasingly accepted, assumption: there are clinical expressions which are substantially different from others. This guide the current redefinition of the nosology through dimensional classifiers, e.g. RDoCs, which have the aim to capture all these subtleties [123]. But RDoCs have today a research purpose while clinicians need usable tools to recognize and treat these different clinical pictures, even if these tools are transient, waiting this redefinition [124]. The present article aims to propose one of these tools, focused on anergic depression (AnD), and evaluate two different therapeutic strategies.

The AnD is one of the oldest depression's subtype described. Resulting from the Dide and Guiraud's concept of '*athymhormia*' in 1922 [29], one of its first modern description was proposed by Alexander as an '*inert psychasthenia*'. He highlighted a clinical presentation quite different from the 'classic' depression and marked by apathy and anhedonia. It was often recurrent or chronic, transgressing the notions of '*nevrotism*' or '*psychotism*', and responsive to the monoamine oxidase inhibitors (MAOI) more than the electroconvulsive therapy [31]. A set of studies has led to the report of AnD as a bipolar depressive (see **Table 1**) and confirms the efficacy of MAOI against placebo and the tricyclic antidepressant imipramine [32-35, 95]. The existence of anergic features is reported similarly in bipolar and unipolar depression [125, 126], leading to think that the description is too incomplete to be specifically associated with

one disorder. These observations led to the definition of the atypical depression (AD), an entity for which both the clinical description and therapeutic response (e.i. an assumed sensitivity to MAOI) are nowadays discussed [43].

During this second part of the 20th century a similar description was proposed on the other side of the Iron Curtain, in East Germany, throughout the works of Wernicke, Kleist and Leonhard (WKL)[21]. The clinical presentation was quite similar: anhedonia and avolition at the front of the symptomatology and sadness often secondary. The main contribution is that anergic depression was described here as a clinical picture: a clinical expression, sometimes transient, that gives a "color" to a longitudinal (i.e. phenotypic) diagnostic. It is tempting to think that these reproducible pictures are underlain by some specific pathophysiological process occurring during the disease course. That may explain why two patients with the same phenotypic diagnosis could differ in the clinical expression but also why they could be responsive to different treatments. The WKL description made the anergic depression a clinical picture of the manic-depressive illness (MDI) and, consequently, their description includes both anergic symptoms and MDI's. These latter elements, which concern instability in time, dissociation of the polarity in three mental domains (i.e. psychomotricity, affectivity, thought activity; this dissociation has been described by Weygandt and Kraepelin as constitutive of the mixed states semiology [127], WKL reuse this concept with the term of "pole disarray") and familiarity. They elements are actually close to those use to define the modern bipolar depression [10]. They led to the operational criteria proposed by our team for the AnD (see **Table 1**). If these works report clinical description and links with the MDI phenotype, we have poor description about efficient therapeutic options.

The main difference between the two pharmacological classes assessed by Himmelhoch et al. [34] is that tricyclic acts by reuptake inhibition of serotonin (5-HT) and norepinephrine (NE),

while MAOIs inhibits breakdown of 5-HT and NE, but also dopamine's (DA). There are several lines of evidence leading to think that DA neurotransmission could be impaired in AnD, without presuming 5-HT and NE status. Indeed, it's now well assessed that both motivation, and pleasuring, related behaviors are closely linked to DA systems and functions, both in animals and humans [59, 61, 62, 69, 70, 82, 128]. These depressive symptoms seem to occur after following a DA depletion [71]. Some authors report a role, strong but not exclusive, played by a functional deficit of DA neurotransmission in affective disorder both unipolar and bipolar [68, 77, 80, 81].

However, MAOIs' tolerance profile makes their use became anecdotal. The main reason is about tolerance issues. If they are non-selective, i.e. inhibit both MAO A and B, like the tranylcypromine used by Himmelhoch et al., they may result in serious adverse effects (e.g. tensional lability, dizziness, insomnia, etc.) and require the following of a constraining low tyramine diet to avoid the famous 'cheese effect' (i.e. acute hypertensive attack after non-breakdown of tyramine by MAOI [98]) and to take account various pharmacologic interactions [93, 129]. These difficulties could explain the progressive prescribers' disinterest for these molecules. Another way to obtain a triaminergic valence can be the combination of molecules with selective 5-HT, NE and DA valence [130]. These strategies involve direct dopaminergic agonists (AGO) which substitute themselves to DA and bind monoamine receptors to provide the DA valence [104]. One representative of this category is the pramipexole, a non-ergotic D2/D3 agonist. Pramipexole use has been already studied with encouraging results, including in bipolar depression [112, 116, 131]. But the specific aim to obtain a triaminergic effect, by association with SNRI, was poorly studied.

Our work is based on the convergence of these two concepts. One the one hand, there is an inclusive, but symptoms and phenotype related, clinical picture, which should solve some

diagnostic difficulties of our current tools, but for which we have no specific treatment perspective ; and, on the other hand, there are some pharmacological strategies assumed to be efficient for the key symptomatic dimensions of this picture.

3. Experimental Procedures

This study involved outpatients diagnosed with an AnD between 2013 and 2018 for in our recourse center for treatment resistant depression (TRD). The work was in accordance with the Declaration of Helsinki about human research [132] and with the French law about the use of care data for research and scientific publication. All subjects have been informed and consent for this work.

As above-mentioned AnD was only considered as a clinical picture and not as a life-long diagnostic. Consequently, eligible patients had to be compatible too with the diagnosis of manic depressive disease (MDI), using diagnostic criteria of the Wernicke-Kleist-Leonhard (WKL) classification [21]. Diagnostic was established by an experienced psychiatrist according defined operational diagnosis criterion (**Table 6**). Data about clinical characteristics were consigned before treatment. Clinical intensity of depressive symptoms was assessed by a clinician with the Quick Inventory Depressive Scale 16 items (QIDS16c)[133] and functional impairment by a Global Assessment of Functioning (GAF)[42].

They have been oriented to a tri-aminergic treatment strategy. Two types of strategies were proposed:

1. The use of non-selective MAOI,
2. The use of a DA agonist associated with an SNRI (duloxetine or venlafaxine) will be called "AGO".

MDI is by essence unstable (with a non-negligible risk of antidepressant induced mania) and because these patients present both a better response to treatment when they include a mood stabilizer [10]. All strategies included a mood stabilizer (lithium or lamotrigine) as recommended to the care of bipolar depression [134]. Introduction schemes and posology were left to the appreciation of the patient and his referent psychiatrist (member of the research team).

Each attempt of a treatment according to one of these strategies was considered. If a patient did not know a sufficient improvement of the depressive symptomatology after a sufficient duration (longer than six weeks) with an adapted posology (according to the recommendation of the Maudsley prescribing guidelines [103] or, is not available, each recommendation of use by the European medicine agency), or if intolerance did not allow continuation, the treatment was considered as a fail and data used for the analysis. If the first treatment attempt failed, the patient could be oriented to the other strategy, if not already tried, or the patient were considered resistant to proposed strategies. This design is illustrated in **Figure 1**.

Data concerning the response to treatment were obtained during the follow-up by a psychiatrist. Response was defined as a reduction greater than 50% of the QIDS16c score. Remission was defined as a reduction greater than 50% and a score of 5 or less on the QIDS16c score, for the duration of 6 weeks at least. Relapse was defined as a resurgence of the depressive symptomatology for two weeks at least and a QIDS16c score between 6 and 10. A final assessment was applied if the patient was in stable remission (in remission for more than 6 weeks) or if he was considered as resistant, this assessment supposed QIDS16c and GAF evaluations before/after treatment comparisons.

Duration estimation (before remission and of remission after the introduction of a treatment line) were assessed by Kaplan-Meier Analysis. Comparisons before/after treatment for QIDS16c and GAF score used paired samples Student's T-test. Comparisons between groups

used the Fisher exact test test for qualitative variables and independent samples Student's T-test for quantitative variables. Statistical analysis was assessed with IBM® SPSS-Statistics® software version 26.

4. Results

Thirty-three patients were treated, with a mean follow-up duration of 48 months. Demographic, episode, and clinical characteristics are reported in **Table 7**. According to DSM-5 [2], 11 patients (33%) presented, at inclusion, the criteria of a Bipolar Disorder (BD). Depressive episodes were compatible with AD criteria in 19 patients (64%) including 8 (24%) with the coexistence of BD and AD. There was no significant clinical difference between groups, in baseline neither after treatment.

The flow chart of the study, with molecule and doses used for each patient, is represented in **Figure 1**. 28 patients were treated with a MAOI (20 as first step, 8 as second step) : 23 with tranylcypromine (mean dose = 44.8 ± 18.8 mg per day), 4 with isocarboxazid (mean dose 137.5 ± 25 mg per day) and 1 by transdermal selegiline (12mg per day). Among these, 21 (75%) were remitters, 3 (11%) were responders. 18/23(78%) patients treated with tranylcypromine were remitters and 3/23(13%) were responders. 2/4 (50%) patients treated with isocarboxazid were remitters. The patient treated with selegiline has known a remission. Treatments by MAOI were globally well tolerated excepted for two patients who have stopped MAOI (one for confusion (#33) and the other for tensional lability "#31) these two patients were treated by isocarboxazid (2/4, 50%). One patient (#32) has been treated by MAOI but unsuccessfully. This patient has requested to quit this treatment protocol without try the other proposed strategy.

16 patients were treated with a dopamine agonist (13 as first step and 3 as second step) : 13 (76%) with pramipexole (mean dose = 3.7 ± 2.45 mg per day) and 3 with transdermal rotigotine (10.7 ± 4.6 mg per day). Among these, 6 (37.5%) were remitters. 5/13 (38%) of patients treated

with pramipexole were remitters as well as 1/3 (33%) of those treated by rotigotine. However, only 8 patients have received a treatment combining a DA agonist and a 5HT and NE reuptake inhibitor. Among these patients 4 (50%) were remitters. 5 patients have experienced unwanted effects with dopamine agonists including 4/13 (31%) patients treated with pramipexole (three (#1, #4 and #6) with sleepiness, one (#2) with insomnia) and one patient treated by rotigotine (#15, hyperactive sexual behavior). These effects have motivated the stop of the treatment for patients #1 and #4).

Interestingly, MAOIs was highly effective in patients who have not been improved by AGO (8/8 (100%) patients). AGO keep, at the "second round", an efficacy close to the one obtained at the "first round" (5/13 (38%) patients at the first round and 1/3 (33%) patients at the "second round").

Using these pharmacological strategies allowed a significant clinical amelioration with a reduction of 13.8 ± 6 points of the mean score at the QIDS16c assessment, reaching the non-depressive range after treatment. This improvement was associated with a functional one represented by a significant augmentation of 35.8 ± 18.2 points of the GAF score (paired samples Student's T tests, $p < 0.001$, see **Figure 2**).

The remissions shown a matter of stability with a mean survival duration (time in remission without relapse) estimated in 977 ± 109 days (Kaplan-Meier's analysis, see **Figure 3**) with no significant difference according to the type of treatment permitted remission, with a maximum bias hypothesis (all lost of view were considered as relapsed after the last evaluation).. In the same way, non-relapse rate after one year was 88% (23/26 patients) including 89% (17/19 patients) with MAOI, 85% (5/6 patients) with AGO.

5. Discussion

a) Specific response of AnD?

One of the main questions addressed by our results could be ‘is this triaminergic sensitivity specific to the AnD picture?’ If we suppose that these treatments effect is regardless of the clinical subtype of depression, we should observe similar response and remission rates in studies on general depressive population and those focused on AnD. Concerning the use of AGO, the remission rate we obtained is very close to those obtained in previous studies non-focused on AnD [111, 113]. However, we must consider the fact that the patients in our study were highly resistant, obtaining a remission in one third of patients is already considerable. The obtained remission rate with both treatments were quite superior to those previously obtained with MAOI in a similar level of resistance [135]. Yet, Mallinger et al. report a recovery rate close to 53% with tranylcypromine in BD [95], quite less than rates in AnD, both in literature and our work, which were superior to 75% [32-35].

The main apparent difference between strategies we proposed in our study and first line molecules was the addition of a DA valence. So, one of the following questions could be ‘could this DA valence be sufficient by itself?’ In a recent meta-analysis in BD, Tundo et al. showed that a pramipexole augmentation to antidepressants was significantly more efficient than a placebo, but only in response rates and not remission ones [112]. This finding suggests that an isolated DA valence is not superior to other approaches. Our study has known a major difficulty: although we have made the choice to focus our work on triaminergic strategies, a significant part of patient of the AGO group have only received an association between dopaminergic agonist and mood stabilizer. This was inherent to the study design which was not a trial but a routine care serial. Our results reveal that there was not a large difference between patients who received the complete treatment and those received only DA agonist. So, the apparent

difference between MAOI and AGO seems not only due to the triaminergic feature, but also to the way the treatment supports the DA neurotransmission. This finding leads to an obvious: that two different molecules do not have the same effect just because they have the same valence, regardless of their detailed mechanisms. Moreover, DA neurotransmissions involves complex and dynamic systems [68] and the precise effects of our molecules on them are not completely elucidated. We also must consider that there were some differences in 5-HT and NE effects (i.e. MAOIs inhibit their degradation while SNRIs inhibit their reuptake). Of course, we cannot affirm that the difference of action on DA neurotransmission makes the observed difference. Comparative studies may explore the field of detailed effect, and superiority, of these treatments.

Our results sound like a recall of the need to keep multiple means of action in our therapeutic arsenal. However, this tends to be forgotten. For example, the MAOIs class has known extinction of old molecules (i.e.: iproniazid, isocarboxazid) and an underuse of new ones – sometimes even if they were designed to provide a better tolerance profile [99].

b) Diagnostic Considerations

One of the first clinical observations we can do about our results is that episodes appear to be especially long. Previously works report mean duration close to 10 months for MDE [136]. They are even shorter for depressive episode occurring in a bipolar disorder [137]. A second could that a large majority of our patients had resisted several antidepressant treatments, usually involving SSRI, SNRI, but also tricyclic antidepressants. Of course, this over-representation of patients with long and resistant MDEs could be biased by our recruitment, in a dedicated TRD center. The use of AnD diagnostic criteria allows a homogeneous and good therapeutic response. These observations, i.e. homogeneity in duration, clinical presentation, and response (or nonresponse) to treatments, constitute the classical validators for a psychiatric diagnostic

[8], in the absence of a reliable biomarker or identified lesions. They lead us to make the following assumption: it is possible that anergic depression is a valid diagnosis entity.

Our population did not meet a single DSM5 diagnosis but was shared between the AD and the bipolar disorder categories. Despite this share, they were similarities both in the clinical presentation and, according to our results, in the sensitivity to some pharmacological approaches. The proximity between AD and BD was already reported, especially with type 2 BD, which could be diagnosed in two third of patients with atypical features [138].

AD criterion does not consider any phenotypic features, including sign of MDI (or soft signs of BD) and, in this way, remains an episode diagnosis. Let pick an example in organic medicine: hyperthermia, which could be caused both by bacterial and viral infections. Generally, treating it with dedicated molecules, such as paracetamol, allows a symptomatic improvement. But, because the practitioner makes a heart auscultation, he will detect endocarditis and treat it, before the occurrence of severe, although specific, symptoms. Anergic, or some atypical, symptoms are one of the psychiatric fevers, but we wait for the occurrence of severe symptoms (i.e. hypomanic/manic episode) to diagnose the framework. The use of WKL's criteria of MDI was intended to propose a valid reading grid considering both the altered neurological systems, familiarity, and the evolution of the disease [22]. They allow diagnosing bipolar depression without a previous euphoric episode but only based on depression's features. Certainly, AnD is an episode diagnosis too but because it considers an extensive concept of bipolarity, it gets closer to a phenotypic diagnosis, and permits an early care adaptation (i.e. orientation to a mood stabilizer treatment). This phenotypic recognition can change both the course and prognosis of some of these patients, which get complicated otherwise [12]. It is especially well assessed that an adapted and constant treatment has a major influence on the prognosis [139]. We do not want to discuss neither the AD sensitivity to MAOI, which is close to the one found in our study

and is well established, neither that the DA should be replaced by the AnD. However, we must consider that these diagnosis categories may complete each other. One of the most important results of our study is to demonstrate that thereby adopting an alternative point of view is not necessarily associated with a loss of efficacy but offer an efficient enlargement of the field of action.

c) Limits

There are some limitations in our work. The major weaknesses are the naturalistic feature and the absence of control groups. Such groups may have been non-anergic depressive treated by the same strategies as well as AnD treated by modern antidepressant in the same condition. Another is the absence of any randomization and blind, due to the study design.

In addition to the above-mentioned chronicity and TRD feature, our patients were quite older, and have known a late onset of their psychiatric course. It was already suggested that response to assessed treatment could be influenced by these characteristics [140]. This could be a clue arguing that this population is specific. However, some of these features may have been overrepresented because of a probable recruitment bias in our TRD center. Extensions of these observations to a broader population are needed to confirm preliminary observations of our exploratory work.

Despite a willingness to make our criteria operationalized it is possible that our study suffers from a lack of standardization in the evaluation of some clinical dimensions (i.e. some neuro-vegetative symptoms or mood reactivity). Future studies should use such tools to confirm the validity of the results.

d) Conclusion

In conclusion AnD may be a valid clinical picture defined both by anergic symptoms and clinical feature of MDI, which is the phenotypic framework for occurrence. This picture could be characterized by a chronic course and resistance to first line antidepressants.

The main finding of our serial is probably that recognizing the AnD offer a complementary approach to the already existent bipolar disorder and atypical depression categories. It allows both to identify patients highly responsive to some triaminergic treatments, in peculiar using MAOIs, but also presenting phenotypic features of MDI, introducing the possibility that association with a mood stabilizer improves the prognosis. The second finding is that not all DA valence strategies are equivalent: there seems to be a tendency for strategies involving the endogenous dopamine to be superior. However, our explorative study did not allow drawing conclusion and must be a clue for future research.

Reach a triaminergic strategy is today a challenge: it involves either unusual combinations or complex molecules. This has a matter of importance because the prescription of these unusual treatments is a risk for the patient. It seems reasonable to envisage this use only if it is rewarded by a significant improvement of the prognosis. This could appear like a comeback on old molecules, and all the difficulties they suppose. Hopefully, some research aims to enrich our toolbox took with new triaminergic molecules [141].

Table (Tableau) 6 : diagnostic criteria of anergic depression used by Himmelhoch et al.[33] and those, modified and inspired by the Wernicke Kleist Leohnart classification[21], used in our work. GAF: Global Assessment of Functioning, MDI: Manic-depressive illness

Anergic Depression's features, Himmelhoch et al.[33]
<ul style="list-style-type: none"> - Actual reduction in motor behavior, voluntary and involuntary - First perceived as volitional inhibition, that is, as inability to initiate instrumental activity, not as anhedonia or depression - Self-reproach and anhedonia usually occur secondary to attribution of volitional inhibition as laziness and indecisiveness - Suicidality, while equal to that in other syndromes, usually occurs late in the episode's course when failures accumulate - Vegetative profile often includes one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Hypersomnia - Weight gain and/or hyperphagia, - Decreased alcohol intake
Diagnostic criteria for Anergic Depression used in our study
Rank A: all are required
<ul style="list-style-type: none"> - Apathy, avolition, amotivation. - Anhedonia, affective anesthesia. - Significant impact on personal or professional life defined by a reduction of 20pts at the Global Assessment of Functioning (GAF). - Duration superior to 3 Months. - Agree with Leohnard's manic-depressive illness criterion (at least one) [21]: <ul style="list-style-type: none"> • Mixed symptomatology and/or pole disarray (defined by co-occurrence of elements of activation, inhibition or spare; concerning the three mains psychic dimensions: mood, thought and psychomotricity) • Reactivity of mood and/or clinical fluctuation. • Antecedent of at least one euphoric and one depressive episode
Rank B: at least one is required
<ul style="list-style-type: none"> - Reversed vegetative symptoms of depression: <ul style="list-style-type: none"> • hyperphagia and/or gain of weight (at least 10% of previous weight since the beginning of the episode), • hypersomnia (more than 10h of sleep per day or augmentation >+2h). - Sadness secondary to apathy or loose of activity. - Moderate or absence of though retardation. - First degree related suffering of MDI mood disorder.
Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> - Secondary to drug or toxic consumption. - Secondary to another medical condition (including previously identified dementia). - Arguments for psychotic disorder making this diagnostic more plausible.

Table (Tableau) 7 : Population's baseline characteristics. QIDS16c: Quick Inventory of Depressive Symptoms 16 items – clinician evaluation; GAF: Global Assessment of Functioning; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; ECT: electro-convulsive therapy.

n= 33	Mean, nb (%)	(Standard Deviation)
Population characteristics		
Women (%)	15 (46%)	
Age (years)	57.3	(15.4)
Age at first episode (years)	38.8	(22)
Proportion with at least 1 previous episode	22 (66%)	
Number of previous episodes (full sample)	3.4	(7.1)
Proportion with (hypo)manic previous episode	11 (33%)	
First degree relative suffering of mood disorder	20 (61%)	
Episode's course		
Duration (years)	3.6	(3.8)
Proportion with episode > 2years	28 (62%)	
Thase and Rush resistance score - mean	3.0	(1.1)
Proportion with Pharmaco-resistance ¹	31 (94%)	
Resistance to (current episode):		
• SSRI	31 (94%)	
• NSRI	26 (79%)	
• Tricyclics antidepressants	21 (63%)	
• Antipsychotic (potentiation by)	15 (45%)	
• Combination/potentiation strategy	27 (81%)	
• rTMS	4 (12%)	
• ECT	6 (18%)	
Clinical features		
QIDS16c baseline	17.9	(4)
GAF baseline	38.3	(10.8)
With anxiety	28 (85%)	
With psychotic features	5 (15%)	
With mixed symptoms and/or pole disarray ²	22 (67%)	
With mood reactivity and/or fluctuations ²	26 (79%)	
Vegetative features		
• Increased appetite	6 (18%)	
• Proportion of patients with increased weight (>10%)	10 (30%)	
• Hypersomnia (>10h per day, or augmentation >=2h)	19 (58%)	
• Sleep duration per day (hours)	9.2	(3)
• Inactivity duration per day (hours)	16	(5)

¹ Thase and Rush resistance score reports ineffective treatment attempts [142], a score >2 (resistance to two treatment lines, with effective treatment duration and posology, from two different pharmacological class) define Pharmaco-resistance (according to a consensual definition of pharmaco-resistance [143]).

² The concepts of mixed symptoms, pole disarray or fluctuation are defined according to the definitions by Karl Leonhard in [21].

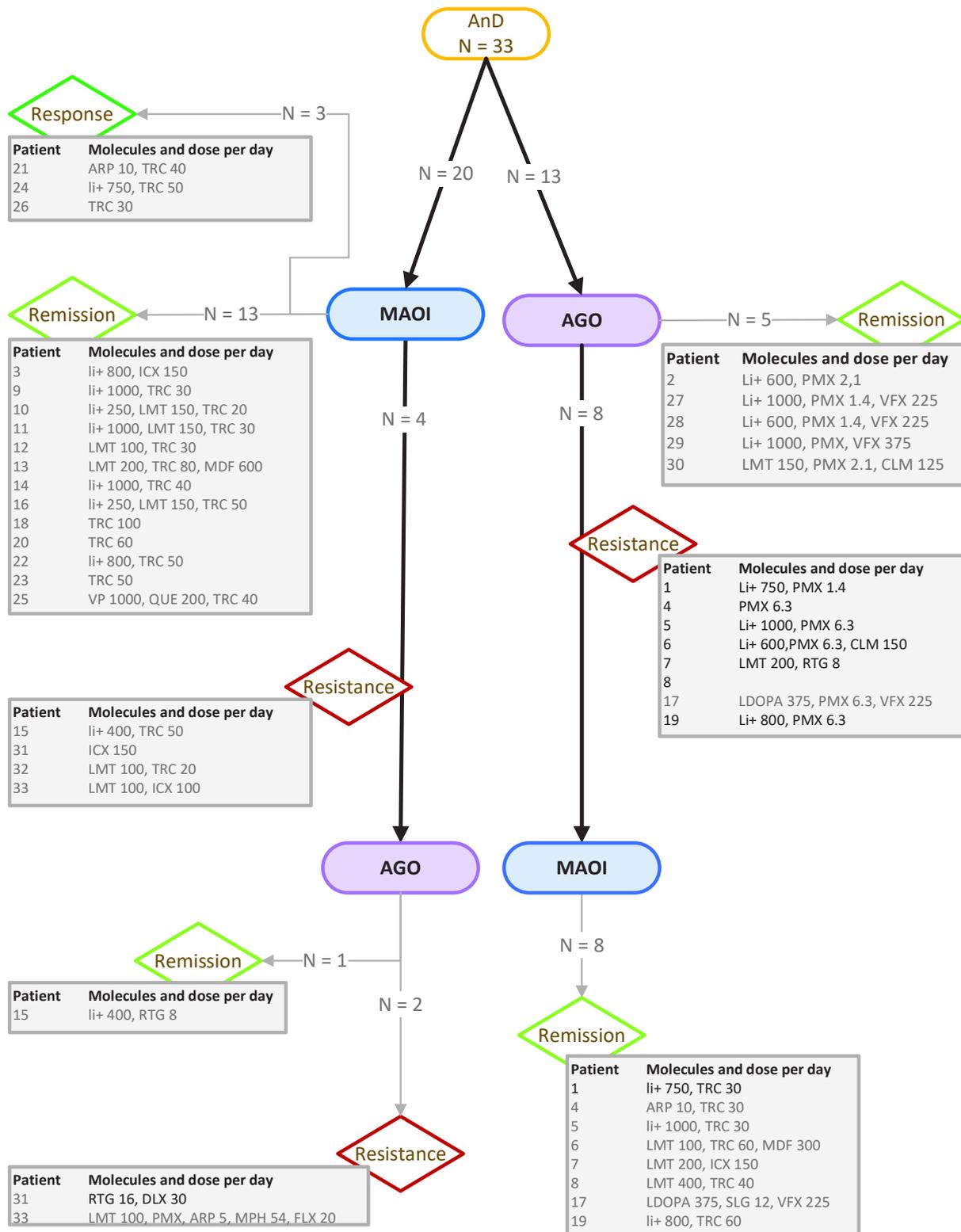
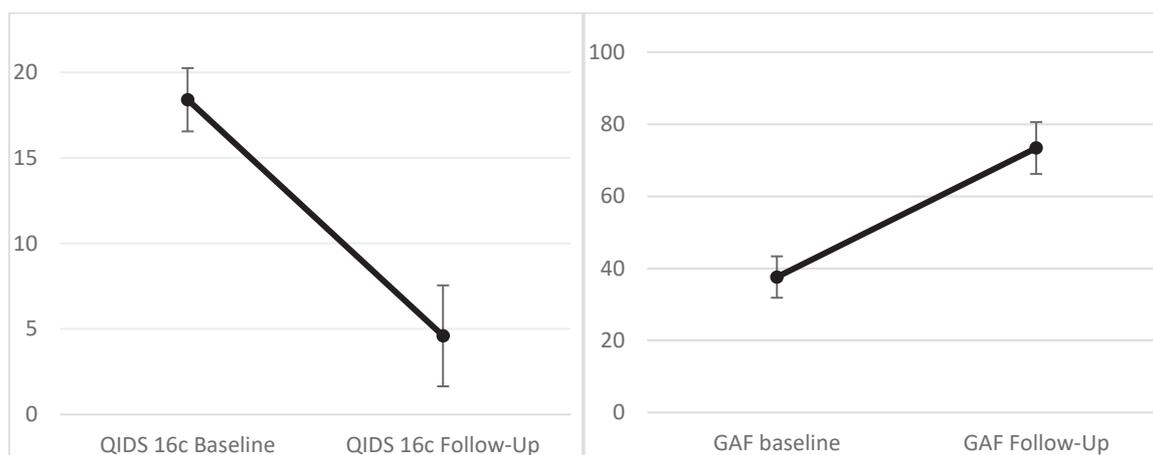


Figure 1: Flow chart illustrating the experimental design, including the description of the treatment of each patient (numbered from #1 to #33).

AnD: anergic depression; AGO: dopamine agonist; MAOI: monoamine oxidase inhibitors; li +: lithium; LMT: lamotrigine; ICX: isocarboxazid; TRC: tranylcypromine; RTG: rotigotine; DLX: duloxetine; ARP: aripiprazole; MPH: methylphenidate; PMX: pramipexole; LDOPA: levodopa; VFX: venlafaxine; CLM: clomipramine; MDF: modafinil; SLG: selegiline.



	Mean	Standard Deviation	Mean difference (Standard Error)	p
QIDS 16c Baseline	18.4	(3.7)		
QIDS 16c Follow-Up	4.6	(5.9)	-13.8 (1.15)	<.001
GAF Baseline	37.6	(11.5)		
GAF Follow-Up	73.4	(14.4)	35.8 (3.6)	<.001

Figure 2: Evolution curves of QIDS16c and GAF at baseline and during the follow-up, at the same time each patient was declared in remission or resistant. QIDS16c: Quick Inventory of Depressive Symptoms 16 items Clinician-rated; GAF: Global Assessment of Functioning. Student's Paired Samples T-Test.

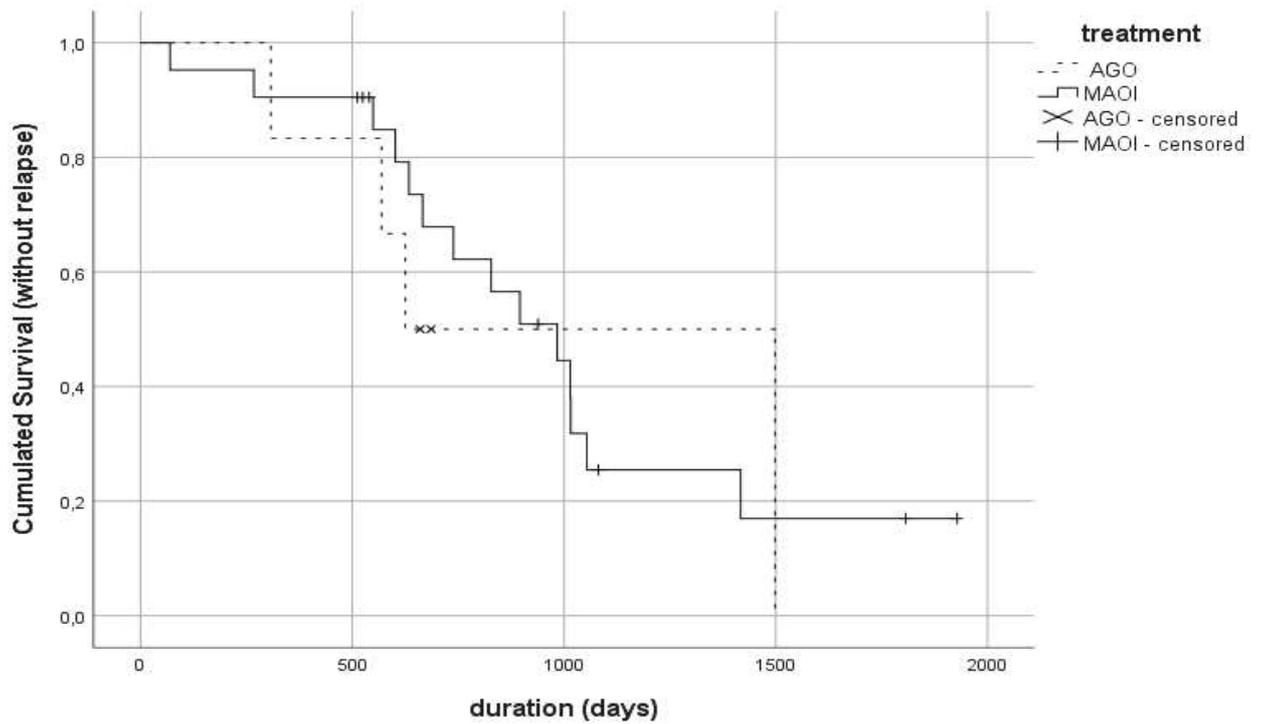


Figure 3: Graphic representation of the duration of remissions. Continuous curve represents patients in remission with monoamine oxidase inhibitors (MAOI). Dotted curve represents patients in remission with a dopamine agonist (AGO). Kaplan-Meier analysis, mean estimated duration: 976.9 days (Standard Error: 109 days; CI 95%: 763.2-1190.6 days)

V. Discussion

Plusieurs points évoqués dans cette étude justifient une discussion qui n'a pas été abordée dans notre article.

Tout d'abord il existe des limites quant aux critères utilisés pour associer la dépression anergique à la MDI. En effet, nous proposons que la présence isolée d'un des trois critères de MDI puisse suffire à son diagnostic. Si les critères d'antécédent d'épisode euphorique et de mixité signent de façon univoque ce diagnostic, le critère de fluctuations et de réactivité expose aux critiques qui ont été formulées à l'encontre de la dépression atypique. En effet, ces deux éléments peuvent s'observer chez les patients qui souffrent d'une MDI, mais également chez ceux qui souffrent d'une dépression réactionnelle à l'environnement ou a des épisodes dépressifs d'intensité faible. Le biais est d'autant plus important que ces formes réactionnelles ou modérément intenses revêtent souvent une symptomatologie marquée par la fatigue et l'amotivation. Aussi il pourrait-être nécessaire de repenser ces critères, par une description plus précise (incluant la nécessité d'une intensité symptomatique minimale) ou en les associant avec des critères susceptibles d'exclure les formes de dépression ne relevant pas d'une MDI. Par exemple cette association pourrait faire appel à des critères indépendants de l'expression clinique comme l'existence d'antécédents familiaux de MDI ou une recrudescence symptomatique sous traitement auparavant efficace.

Il convient également de considérer qu'une part non négligeable (16%) de nos patients ont été diagnostiqués, par la suite, souffrants d'une synucléinopathie [75]. Ces patients ont interpellé les spécialistes dans la mesure où l'évolution de leur pathologie n'a pas suivi le schéma habituel de dégradation progressive, mais a, au contraire, présenté une certaine stabilité dans le temps. Deux possibilités ont été envisagées 1) cette expression clinique pourrait être une expression de l'évolution de la MDI, marquée par un dysfonctionnement DA ou, 2) le tableau de dépression

anergique pourrait être une expression prodromale des synucléinopathies. La distinction clinique est complexe en l'absence de symptomatologie motrice : les signes de dysfonctionnement DA que nous avons exploré dans notre travail ancillaire ne semblent pas spécifiques d'un diagnostic et les deux maladies sont marquées par des traits communs (une prédominance de l'amotivation et une symptomatologie fluctuante).

Il existe donc un risque que notre population ait été plus hétérogène qu'espérée. Nous espérons que son étude comparative avec des groupes de patients contrôles nous apporte un nouvel éclairage. Une autre possibilité d'obtenir des éléments facilitant le diagnostic différentiel serait la découverte de biomarqueurs spécifiques d'un diagnostic phénotypique.

VI. Conclusion

Notre étude est le rapport d'une série de cas de patients dépressifs qui souffraient d'un tableau clinique de dépression anergique survenu au cours d'une maladie maniaco-dépressive. Ces patients présentaient simultanément des caractéristiques dites anergiques et d'autres liées au diagnostic phénotypique de maladie maniaco-dépressive. Pour notre étude, ces caractéristiques ont pour la première fois été rassemblées en un ensemble de critères diagnostiques opérationnels et organisés (en symptômes primaires, par nature nécessaires, et secondaires, qui sont accessoires). Grâce à cette double reconnaissance, nous suggérons qu'il s'agit là d'une description à la fois plus inclusive et plus spécifique que celles proposées par les classifications internationales actuelles. Les catégories diagnostiques qui sont aujourd'hui utilisées pour identifier ces patients, la dépression atypique et le trouble bipolaire, présentent en effet des limites et font aujourd'hui l'objet de discussions.

Les premières constatations issues de notre travail sont la remarquable stabilité de ce tableau clinique, qui peut durer plusieurs années, ainsi qu'un risque de résistance aux thérapeutiques

usuelles. Ceci est particulièrement vrai pour les antidépresseurs dits de « *première ligne* » (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

Notre étude nous a permis de montrer que les patients souffrant de dépression anergique présentent une sensibilité aux thérapies médicamenteuses qui combinent un antidépresseur avec un spectre triaminergique, avec une valence dopaminergique prononcée, et un stabilisateur de l'humeur. Pour obtenir cette valence dopaminergique, nous avons proposé deux stratégies basées sur l'utilisation de molécules agonistes dopaminergiques ou d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase non sélectifs. Nos résultats montrent une efficacité de ces deux stratégies avec des taux de rémission (avoisinant respectivement 40 et 80 %) bien supérieurs à ceux obtenus en population dépressive « générale » à un niveau de résistance similaire. Ces résultats révèlent également une supériorité apparente des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Malgré le poids de ces traitements, connus pour leur moins bon profil de tolérance que celui de molécules plus récentes et pour leur maniement périlleux, les patients ont présenté peu d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ou des complications graves.

Les limites de notre étude non randomisée et en « *soins courants* » ne nous permettent de conclure ni à la réelle supériorité d'une de ces stratégies ni à propos des mécanismes physiologiques qui expliquent la différence observée entre les deux stratégies. En raison de l'absence de groupes contrôles, elle ne permet pas non plus d'être affirmatif à propos du caractère prédictif de la réponse de ce tableau à un traitement adapté. Ce travail montre toutefois l'intérêt de repenser nos grilles de lecture diagnostiques et thérapeutiques à l'aune d'une réflexion combinant identification phénotypique, observation de l'expression clinique et compréhension de la physiopathologie de ces maladies. Il participe ainsi à une volonté de proposer des traitements personnalisés aux patients qui souffrent de troubles psychiques.

VU

Strasbourg, le... 8/8/20.....

Le président du Jury de Thèse

Professeur Gilles BERTSCHY



VU et approuvé
Strasbourg, le... 31 AOUT 2020.....
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Jean SIBILIA



VII. Références

1. Radden, J., *The nature of melancholy : from Aristotle to Kristeva*. 2000, Oxford: Oxford University Press. xv, 373 p.
2. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. 5th ed. 2013, Washington, D.C.: American Psychiatric Association. xlv, 947 p.
3. Pichot, P., *European perspectives on the classification of depression*. Br J Psychiatry Suppl, 1988(3): p. 11-5.
4. Wakefield, J.C., *The concept of mental disorder. On the boundary between biological facts and social values*. Am Psychol, 1992. **47**(3): p. 373-88.
5. Kendell, R.E., *The concept of disease and its implications for psychiatry*. Br J Psychiatry, 1975. **127**: p. 305-15.
6. Boorse, C., *On the Distinction between Disease and Illness*, in *Medicine and moral philosophy*, M. Cohen, et al., Editors. 1981, Princeton University Press,: Princeton, N.J. p. 1 online resource ()
7. Boorse, C., *Health as a Theoretical Concept*. Philosophy of Science, 1977. **44**(4): p. 542-573.
8. Robins, E. and S.B. Guze, *Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1970. **126**(7): p. 983-7.
9. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Work Group to Revise DSM-III., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R*. 3rd ed. 1987, Washington, DC: American Psychiatric Association. xxix, 567 p.
10. El-Mallakh, R.S. and S.N. Ghaemi, *Bipolar depression : a comprehensive guide*. 2006, Washington, D.C. ; London: American Psychiatric Publishing. 269 p.
11. Ghaemi, S.N., J.Y. Ko, and F.K. Goodwin, *The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world*. J Psychiatr Pract, 2001. **7**(5): p. 287-97.
12. Nasrallah, H.A., *Consequences of misdiagnosis: inaccurate treatment and poor patient outcomes in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2015. **76**(10): p. e1328.
13. American Psychiatric, A., *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(4 Suppl): p. 1-50.
14. Gitlin, M.J., *Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy*. Int J Bipolar Disord, 2018. **6**(1): p. 25.

15. Post, R.M., et al., *Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 124-31.
16. Goodwin, F.K., K.R. Jamison, and S.N. Ghaemi, *Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. 2007, New York ; Oxford: Oxford University Press. xxvi, 1262 p., 16 p. of plates.
17. Keck, P.E., Jr., R.C. Kessler, and R. Ross, *Clinical and economic effects of unrecognized or inadequately treated bipolar disorder*. J Psychiatr Pract, 2008. **14 Suppl 2**: p. 31-8.
18. Hirschfeld, R.M., L. Lewis, and L.A. Vornik, *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(2): p. 161-74.
19. Wernicke, C., *Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen*. 1906: Thieme.
20. Kleist, K., *Gehirnpathologie*. 1934.
21. Leonhard, K. and E. Robins, *The classification of endogenous psychoses*. 5th ed ed. 1979, New York ; distributed 'New York' ; distributed 'London': Irvington : Distributed by Halsted Press. xix, 452 p.
22. Foucher, J.R., et al., *Wernicke-Kleist-Leonhard phenotypes of endogenous psychoses: a review of their validity*. Dialogues Clin Neurosci, 2020. **22**(1).
23. Foucher, J.R. and C.d.e.s.l. psychoses, *35 psychoses la classification des psychoses endogènes de Karl Leonhard synopsis et revue des travaux Cercle d'excellence sur les psychoses*. 2009, Paris Norderstedt (Allemagne): Books on demand. 1 vol. (281).
24. Petho, B., et al., *The predictive validity of the Leonhardean classification of endogenous psychoses: a 21-33-year follow-up of a prospective study ("BUDAPEST 2000")*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008. **258**(6): p. 324-34.
25. Pfulmann, B., et al., *On interrater reliability for Leonhard's classification of endogenous psychoses*. Psychopathology, 1997. **30**(2): p. 100-5.
26. Kraepelin, E. and G.M. Robertson, *Manic-depressive insanity and paranoia*. 1921, Edinburgh: E. & S. Livingstone. xv, 280 p.
27. Angst, J. and C. Grobler, *Unipolar mania: a necessary diagnostic concept*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2015. **265**(4): p. 273-80.
28. Angst, J., et al., *Differences between unipolar mania and bipolar-I disorder: Evidence from nine epidemiological studies*. Bipolar Disord, 2019. **21**(5): p. 437-448.
29. Guiraud, P. and M. Dide, *M. Dide et P. Guiraud, médecins de l'asile d'aliénés de Braqueville. Psychiatrie du médecin praticien. Avec huit planches hors texte*. 1922, Tours, impr. E. Arrault et Cie Paris, Masson et Cie, libr.-éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain.

30. Myerson, A., *Anhedonia*. American Journal of Psychiatry, 1922. **79**(1): p. 87-103.
31. Alexander, L. and A.W. Berkeley, *The inert psychasthenic reaction (anhedonia) as differentiated from classic depression and its response to iproniazid*. Ann N Y Acad Sci, 1959. **80**: p. 669-79.
32. Himmelhoch, J.M., et al., *Treatment of previously intractable depressions with tranylcypromine and lithium*. J Nerv Ment Dis, 1972. **155**(3): p. 216-20.
33. Himmelhoch, J.M., C.Z. Fuchs, and B.J. Symons, *A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression*. J Nerv Ment Dis, 1982. **170**(10): p. 628-34.
34. Himmelhoch, J.M., et al., *Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry, 1991. **148**(7): p. 910-6.
35. Thase, M.E., et al., *Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(2): p. 195-8.
36. Liebowitz, M.R., et al., *Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report*. Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(7): p. 669-77.
37. Liebowitz, M.R., et al., *Antidepressant specificity in atypical depression*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(2): p. 129-37.
38. Sargant, W., *Some newer drugs in the treatment of depression and their relation to other somatic treatments*. J Psychosomatics, 1960. **1**(1): p. 14-17.
39. West, E.D. and P.J. Dally, *Effects of iproniazid in depressive syndromes*. Br Med J, 1959. **1**(5136): p. 1491-4.
40. Juruena, M.F., et al., *Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review*. J Affect Disord, 2018. **233**: p. 45-67.
41. Woelfer, M., et al., *The Role of Depressive Subtypes within the Neuroinflammation Hypothesis of Major Depressive Disorder*. Neuroscience, 2019. **403**: p. 93-110.
42. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. 4th ed. 2000, Washington, DC: American Psychiatric Association. xxxvii, 943 p.
43. Thase, M.E., *Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria*. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(13): p. 2633-41.
44. Parker, G., et al., *Atypical depression: a reappraisal*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(9): p. 1470-9.
45. Posternak, M.A. and M. Zimmerman, *Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(1): p. 70-6.

46. Anisman, H., et al., *Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features*. Mol Psychiatry, 1999. **4**(2): p. 182-8.
47. Stewart, J.W., et al., *Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions*. J Affect Disord, 2005. **86**(2-3): p. 161-7.
48. Thase, M.E., et al., *Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry, 1989. **146**(3): p. 329-33.
49. Belvederi Murri, M., et al., *The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **63**: p. 327-42.
50. Stetler, C. and G.E. Miller, *Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research*. Psychosom Med, 2011. **73**(2): p. 114-26.
51. Duval, F., *Endocrinologie et Psychiatrie*, in EMC - Psychiatrie. 2016. p. 13(4):1-27 (article 37-640-A-10).
52. Fries, E., et al., *A new view on hypocortisolism*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**(10): p. 1010-6.
53. Swann, A.C., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania*. Acta Psychiatr Scand, 1992. **85**(4): p. 270-4.
54. Swann, A.C., et al., *Depressive mania versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function*. Biol Psychiatry, 1994. **35**(10): p. 803-13.
55. Evans, D.L. and C.B. Nemeroff, *The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 1983. **140**(5): p. 615-7.
56. Valiengo, L.L., et al., *Plasma cortisol in first episode drug-naïve mania: differential levels in euphoric versus irritable mood*. J Affect Disord, 2012. **138**(1-2): p. 149-52.
57. Henkel, V., et al., *Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach*. Psychiatry Res, 2006. **141**(1): p. 89-101.
58. *Depression in adults: recognition and management*. NICE Guidelines. Vol. CG 90. 2009 (Updated 2018).
59. Whitton, A.E., M.T. Treadway, and D.A. Pizzagalli, *Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2015. **28**(1): p. 7-12.
60. Starkstein, S.E. and A.F. Leentjens, *The nosological position of apathy in clinical practice*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(10): p. 1088-92.

61. Calabrese, J.R., et al., *Methodological approaches and magnitude of the clinical unmet need associated with amotivation in mood disorders*. J Affect Disord, 2014. **168**: p. 439-51.
62. Le Heron, C., et al., *Brain mechanisms underlying apathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018.
63. Le Heron, C., M.A.J. Apps, and M. Husain, *The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour*. Neuropsychologia, 2018. **118**(Pt B): p. 54-67.
64. Grace, A.A., *Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression*. Nat Rev Neurosci, 2016. **17**(8): p. 524-32.
65. Berke, J.D., *What does dopamine mean?* Nat Neurosci, 2018. **21**(6): p. 787-793.
66. Schultz, W., *Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response*. Nat Rev Neurosci, 2016. **17**(3): p. 183-95.
67. Salamone, J.D., et al., *Activational and effort-related aspects of motivation: neural mechanisms and implications for psychopathology*. Brain, 2016. **139**(Pt 5): p. 1325-47.
68. Belujon, P. and A.A. Grace, *Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders*. Int J Neuropsychopharmacol, 2017. **20**(12): p. 1036-1046.
69. Treadway, M.T. and D.H. Zald, *Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience*. Neurosci Biobehav Rev, 2011. **35**(3): p. 537-55.
70. Treadway, M.T. and D.H. Zald, *Parsing Anhedonia: Translational Models of Reward-Processing Deficits in Psychopathology*. Curr Dir Psychol Sci, 2013. **22**(3): p. 244-249.
71. Hasler, G., et al., *Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**(5): p. 521-31.
72. Jordan, L.L., et al., *Hedonic and behavioral deficits associated with apathy in Parkinson's disease: potential treatment implications*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1301-4.
73. Thobois, S., et al., *Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation*. Brain, 2010. **133**(Pt 4): p. 1111-27.
74. Rieckmann, A., et al., *Putamen-midbrain functional connectivity is related to striatal dopamine transporter availability in patients with Lewy body diseases*. Neuroimage Clin, 2015. **8**: p. 554-9.
75. Jeanjean, L.C., et al., *Dépression anergique : différence entre phénotypes bipolaire et synucléinopathique ?* French Journal of Psychiatry, 2019. **1**:S109.

76. Donaghy, P.C. and I.G. McKeith, *The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis*. *Alzheimers Res Ther*, 2014. **6**(4): p. 46.
77. Ashok, A.H., et al., *The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment*. *Mol Psychiatry*, 2017. **22**(5): p. 666-679.
78. Pizzagalli, D.A., *Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model*. *Annu Rev Clin Psychol*, 2014. **10**: p. 393-423.
79. Han, K.M., et al., *Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018.
80. Rizvi, S.J., C. Lambert, and S. Kennedy, *Presentation and Neurobiology of Anhedonia in Mood Disorders: Commonalities and Distinctions*. *Curr Psychiatry Rep*, 2018. **20**(2): p. 13.
81. Satterthwaite, T.D., et al., *Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression*. *Neuropsychopharmacology*, 2015. **40**(9): p. 2258-68.
82. Kirschner, M., et al., *Shared and dissociable features of apathy and reward system dysfunction in bipolar I disorder and schizophrenia*. *Psychol Med*, 2019: p. 1-12.
83. Meyniel, F., et al., *A specific role for serotonin in overcoming effort cost*. *Elife*, 2016. **5**.
84. De Deurwaerdere, P., et al., *Multiple controls exerted by 5-HT_{2C} receptors upon basal ganglia function: from physiology to pathophysiology*. *Exp Brain Res*, 2013. **230**(4): p. 477-511.
85. Hamon, M. and P. Blier, *Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013. **45**: p. 54-63.
86. De Deurwaerdere, P. and G. Di Giovanni, *Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications*. *Prog Neurobiol*, 2017. **151**: p. 175-236.
87. Delgado, P.L., *Depression: the case for a monoamine deficiency*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61 Suppl 6**: p. 7-11.
88. Stahl, S.M., *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. 2013, Cambridge ; New York: Cambridge University Press. xv, 608 p.
89. Sansone, R.A. and L.A. Sansone, *SSRI-Induced Indifference*. *Psychiatry (Edgmont)*, 2010. **7**(10): p. 14-8.
90. Padala, P.R., et al., *Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy*. *Ann Pharmacother*, 2012. **46**(3): p. e8.

91. Bolling, M.Y. and R.J. Kohlenberg, *Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction*. *Psychother Psychosom*, 2004. **73**(6): p. 380-5.
92. Fava, M., et al., *A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment*. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(11): p. 1754-9.
93. Lopez-Munoz, F., et al., *Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: monoamine oxidase inhibitors*. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. **27**(6): p. 555-9.
94. Finberg, J.P. and J.M. Rabey, *Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology*. *Front Pharmacol*, 2016. **7**: p. 340.
95. Mallinger, A.G., et al., *Revisiting the effectiveness of standard antidepressants in bipolar disorder: are monoamine oxidase inhibitors superior?* *Psychopharmacol Bull*, 2009. **42**(2): p. 64-74.
96. Shulman, K.I., N. Herrmann, and S.E. Walker, *Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression*. *CNS Drugs*, 2013. **27**(10): p. 789-97.
97. Thase, M.E., *MAOIs and depression treatment guidelines*. *J Clin Psychiatry*, 2012. **73**(7): p. e24.
98. Blackwell, B. and L.A. Mabbitt, *TYRAMINE IN CHEESE RELATED TO HYPERTENSIVE CRISES AFTER MONOAMINE-OXIDASE INHIBITION*. *Lancet*, 1965. **1**(7392): p. 938-40.
99. Asnis, G.M. and M.A. Henderson, *EMSAM (deprenyl patch): how a promising antidepressant was underutilized*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014. **10**: p. 1911-23.
100. Culpepper, L., *Reducing the Burden of Difficult-to-Treat Major Depressive Disorder: Revisiting Monoamine Oxidase Inhibitor Therapy*. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013. **15**(5).
101. Krishnan, K.R., *Revisiting monoamine oxidase inhibitors*. *J Clin Psychiatry*, 2007. **68 Suppl 8**: p. 35-41.
102. Kennedy, S.H., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments*. *Can J Psychiatry*, 2016. **61**(9): p. 540-60.
103. Taylor, D., et al., *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 12th edition. ed. 2015, Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc. p.
104. Kvernmo, T., S. Hartter, and E. Burger, *A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists*. *Clin Ther*, 2006. **28**(8): p. 1065-1078.

105. Meltzer, H.Y., et al., *Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms*. Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(5): p. 512-9.
106. Mokrani, M.C., et al., *Multihormonal responses to apomorphine in mental illness*. Psychoneuroendocrinology, 1995. **20**(4): p. 365-75.
107. Monreal, J.A., et al., *Exploration de la fonction dopaminergique dans les dépressions bipolaires et unipolaires*. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2005. **163**(5): p. 399-404.
108. Argyropoulos, S.V. and D.J. Nutt, *Anhedonia revisited: is there a role for dopamine-targeting drugs for depression?* J Psychopharmacol, 2013. **27**(10): p. 869-77.
109. Cusin, C., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(7): p. e636-41.
110. Hori, H. and H. Kunugi, *The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial*. ScientificWorldJournal, 2012. **2012**: p. 372474.
111. Lattanzi, L., et al., *Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study*. Bipolar Disord, 2002. **4**(5): p. 307-14.
112. Tundo, A., R. de Filippis, and F. De Crescenzo, *Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2019.
113. Fawcett, J., et al., *Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive Episodes in Unipolar and Bipolar Depression*. Am J Psychiatry, 2016. **173**(2): p. 107-11.
114. Goldberg, J.F., K.E. Burdick, and C.J. Endick, *Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(3): p. 564-6.
115. Perugi, G., et al., *Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series*. Pharmacopsychiatry, 2001. **34**(4): p. 137-41.
116. Szmulewicz, A.G., et al., *Dopaminergic agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **135**(6): p. 527-538.
117. Zarate, C.A., Jr., et al., *Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study*. Biol Psychiatry, 2004. **56**(1): p. 54-60.
118. El-Mallakh, R.S., et al., *Long-term use of pramipexole in bipolar depression: a naturalistic retrospective chart review*. Psychiatr Q, 2010. **81**(3): p. 207-13.

119. Franco-Chaves, J.A., et al., *Combining a dopamine agonist and selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study*. J Affect Disord, 2013. **149**(1-3): p. 319-25.
120. Aiken, C.B., *Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(8): p. 1230-6.
121. Rabinak, C.A. and M.J. Nirenberg, *Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease*. Arch Neurol, 2010. **67**(1): p. 58-63.
122. Shen, T., R. Ye, and B. Zhang, *Efficacy and safety of pramipexole extended-release in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Neurol, 2017. **24**(6): p. 835-843.
123. Casey, B.J., et al., *DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research?* Nat Rev Neurosci, 2013. **14**(11): p. 810-4.
124. Cuthbert, B., *The role of RDoC in future classification of mental disorders*. Dialogues Clin Neurosci, 2020. **22**(1): p. 81-85.
125. Mitchell, P.B., et al., *The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients*. J Clin Psychiatry, 2001. **62**(3): p. 212-6; quiz 217.
126. Parker, G., et al., *The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia*. J Affect Disord, 2000. **59**(3): p. 217-24.
127. Salvatore, P., et al., *Weygandt's On the Mixed States of Manic-Depressive Insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder*. Harv Rev Psychiatry, 2002. **10**(5): p. 255-75.
128. Salamone, J.D., et al., *Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior*. Curr Top Behav Neurosci, 2016. **27**: p. 231-57.
129. Ulrich, S., R. Ricken, and M. Adli, *Tranlycypromine in mind (Part I): Review of pharmacology*. Eur Neuropsychopharmacol, 2017. **27**(8): p. 697-713.
130. Guiard, B.P., M. El Mansari, and P. Blier, *Prospect of a dopamine contribution in the next generation of antidepressant drugs: the triple reuptake inhibitors*. Curr Drug Targets, 2009. **10**(11): p. 1069-84.
131. Dell'Osso, B. and T.A. Ketter, *Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data*. Int Clin Psychopharmacol, 2013. **28**(6): p. 297-304.
132. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. Jama, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
133. Rush, A.J., et al., *The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(5): p. 573-83.

134. Yatham, L.N., 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): p. 97-170.
135. McGrath, P.J., et al., *Tranlycypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report*. *Am J Psychiatry*, 2006. **163**(9): p. 1531-41; quiz 1666.
136. Ten Have, M., et al., *Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population*. *Acta Psychiatr Scand*, 2017. **136**(3): p. 300-312.
137. Tondo, L., G.H. Vázquez, and R.J. Baldessarini, *Depression and Mania in Bipolar Disorder*. *Curr Neuropharmacol*, 2017. **15**(3): p. 353-358.
138. Akiskal, H.S. and F. Benazzi, *Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II?* *J Affect Disord*, 2005. **84**(2-3): p. 209-17.
139. Simhandl, C., B. Konig, and B.L. Amann, *A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients*. *J Clin Psychiatry*, 2014. **75**(3): p. 254-62; quiz 263.
140. Stewart, J.W., P.J. McGrath, and F.M. Quitkin, *Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features?* *Neuropsychopharmacology*, 2002. **26**(2): p. 237-45.
141. Subbaiah, M.A.M., *Triple Reuptake Inhibitors as Potential Therapeutics for Depression and Other Disorders: Design Paradigm and Developmental Challenges*. *J Med Chem*, 2018. **61**(6): p. 2133-2165.
142. Thase, M.E. and A.J. Rush, *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders*. *J Clin Psychiatry*, 1997. **58 Suppl 13**: p. 23-9.
143. *The Massachusetts General Hospital guide to depression : new treatment insights and options*. 1st edition. ed. 2018, New York, NY: Springer Berlin Heidelberg. pages cm.

Dépression Anergique Bipolaire et Synucléinopathies – similitudes et différenciation clinique

Jeanjean L^{1,2}, Mainberger O^{1,2}, de Billy C^{1,2}, Obrecht A^{1,2}, Landré L², Blanc F^{2,3}, Weibel S^{4,5}, Bertschy G^{4,5}, Foucher JR^{1,2}.

- 1 Centre de neuroModulation Non-Invasive de Strasbourg (CEMNIS) – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)
- 2 iCube UMR CNRS 7357 - Plateforme d'Imageries Multimodales Intégratives en Santé (IMIS) - FMTS
- 3 Service de Gériatrie, Centre Mémoire de Ressources et Recherche (CM2R) – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)
- 4 Service de Psychiatrie et de Santé Mentale – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)
- 5 UMR INSERM 1114 - Neuropsychologie cognitive, physiopathologie de la schizophrénie.



La dépression anergique est un tableau clinique souvent chronique et résistant aux thérapeutiques usuelles. Lors du Chronic Anergic Depression Open Trial (CADOT) nous avons exploré ce tableau clinique et sa réponse thérapeutique [1]. De façon inattendue, le diagnostic de synucléinopathie (SYN - Maladie de Parkinson, Maladie à corps de Lewy, Atrophie Multi-Systématisée...) a été discuté pour 16% des patients inclus alors que le diagnostic de phénotype bipolaire avait été initialement établi.



Hypothèses

- La dépression anergique est-elle une présentation clinique spécifique du spectre de la Psychose Maniaco-Dépressive/Bipolarité ou peut-elle être une forme d'entrée dans une SYN ?
- Si c'est le cas, est-il possible de les différencier par des signes cliniques ?

Méthode

- Nous avons effectué une enquête rétrospective à propos des symptômes des patients inclus (n=45) qui présentaient tous un tableau de dépression anergique lors de l'inclusion (voir encadré).
- Les symptômes d'intérêt étaient des signes liés aux SYN selon la littérature. Ils étaient volontiers considérés évocateurs ou prodromaux de ces pathologies [2]. Nous avons également pris en compte l'évolution des patients sur une durée moyenne de 4(±2)ans.
- Ce travail a constitué en l'estimation de la prévalence de ces signes dans l'ensemble de la population. Puis nous avons tenté de différencier, par une analyse discriminante et des comparaisons par T-test, deux sous-populations en fonction de l'importance de la suspicion diagnostique de SYN (haute ou basse). Le niveau de suspicion a été défini par une équipe médicale incluant un psychiatre et un neurologue, sans critères prédéfinis.

Résultats

- Les deux groupes étaient statistiquement semblables. Les épisodes étaient intenses ($QIDS16c=17\pm4$) avec une anxiété marquée. Les patients « haute suspicion » tendaient à être plus âgés ($66(\pm8)$ vs $54(\pm16)$ ans ; $p=0,07$) et à subir un épisode initial plus tard ($51(\pm22)$ vs $37(\pm22)$ ans ; $p=0,12$).
- 11% des patients ont évolué vers une forme de SYN. Les autres, dont ceux pour lesquels le diagnostic était discuté, ont présenté une **stabilité pouvant faire douter d'une maladie neurodégénérative active**.
- Tous les patients présentaient des signes évocateurs de SYN (voir fig1). **Le nombre de ces signes était indépendant de l'évolution en SYN.**
- Des **endormissements fréquents** et des **troubles du cours de la pensée** semblaient plus spécifiques des patients « haute suspicion » (analyse discriminante – Lambda de Wilks respectifs : 0,733 et 0,610 ; $p<0,005$).



Fig1 : Signes évocateurs de Synucléinopathie et fréquence de survenue dans la population de patients dépressifs anergiques inclus dans l'étude CADOT.

Les patients « haute suspicion de SYN » s'endormaient plus, quand ils étaient inactifs, que les autres (voir fig2).

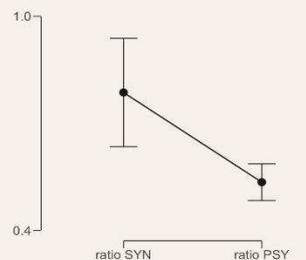


Fig2 : Comparaison du ratio « temps dormi/temps inactif » entre les groupes « basse suspicion » (PSY) et « haute suspicion » (SYN) de synucléinopathie ; T-test de Student, $t=4,33$; $p=0,002$.

References

1. L.Jeanjean et al. données en cours de publication
2. Donaghy, P.C. and I.G. McKeith. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther*; 2014; 6(4): p. 46.
3. Leonhard, K. Rabins. *The classification of endogenous psychoses*. 5th ed New York : Distributed by Halsted Press, 1979.

Conclusions

- La similitude symptomatique rend le diagnostic différentiel complexe. Elle pourrait être le reflet de processus physiopathologiques dont l'expression fonctionnelle est commune et possiblement hypodopaminergique.
- Nous n'avons pas mis en évidence d'argument en faveur d'un lien évolutif entre les deux phénotypes. De même, les pronostics sembleraient différer.
- Des fluctuations de vigilance semblent orienter vers une SYN (elles sont d'ailleurs un critère de maladie à corps de Lewy). L'étude de ce système via des biomarqueurs pourrait apporter un éclairage. L'âge de début des troubles pourrait avoir une influence qui a pu être sous-évaluée par la puissance limitée de notre analyse.

En pratique ?

- Lors de l'étude CADOT, notre équipe a mis en avant l'utilité de l'association d'un thymorégulateur avec un antidépresseur tri-aminergique (IMAO ou associations), qui permettait un taux de rémission dans 82% des cas[1].
- Explorer ce diagnostic différentiel difficile a mis en lumière la nécessité d'affiner nos critères diagnostiques et pourrait influencer les propositions thérapeutiques.
- Pour un patient dépressif anergique avec des fluctuations de vigilance et un âge de début des troubles tardif, le besoin de thymorégulation pourrait être questionné.

La dépression anergique

La dépression anergique est une forme d'expression particulièrement stable et chronique d'un phénotype de psychose maniaco-dépressive selon la classification de Wernicke-Kleist-Leonhard (PMD-WKL)[3]. Notre équipe a proposé des critères opérationnels de reconnaissance de ce tableau clinique :

Rang A : tous sont requis

- Répond aux critères de PMD-WKL
- Apathie, avolition, amotivation.
- Anhédonie et/ou anesthésie affective.
- Impact sur le fonctionnement habituel.
- Durée d'évolution ≥ 3 mois.

Exclusion :

- Secondaire à une prise médicamenteuse, de toxiques ou une affection organique identifiée.
- Arguments pour un autre phénotype de la classification WKL.

Rang B : au moins un requis

- Signes végétatifs inversés (hyperphagie et/ou hypersomnie)
- Tristesse de l'humeur secondaire à la culpabilité induite par l'apathie et l'anhédonie.
- Ralentissement idéique.
- Apparenté direct souffrant de bipolarité.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : JEANJEAN

Prénom : Ludovic

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 25/08/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Introduction : La dépression est un trouble qui touche une part grandissante de la population et qui est d'ores et déjà un enjeu de santé publique. De nombreuses observations, révélant une hétérogénéité dans les manifestations de cette maladie, suggèrent l'existence de voies physiopathologiques distinctes. Pourtant les principales recommandations invitent à une prise en charge standardisée.

Méthode : L'étude CADOT est une étude prospective observationnelle. Elle a pour objectif de décrire un tableau clinique dépressif nommé la dépression anergique. Pour notre étude, ce tableau a été défini par un ensemble de critères diagnostiques opérationnels. Ces critères prennent en compte à la fois la présentation clinique, dominée par une perte de volition et une anhédonie, mais également des signes liés au cadre phénotypique dans lequel survient ce tableau : la maladie maniaco-dépressive. Au cours de cette étude, nous avons évalué deux stratégies médicamenteuses qui combinaient traitement antidépresseur triaminergique et régulateur de l'humeur. Elles différaient par le type d'antidépresseur utilisé : un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif ou une association d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et d'un agoniste dopaminergique. Le design de l'étude prévoyait que les patients ayant résisté à une des stratégies se voient proposer l'autre.

Résultats : 33 patients ont été inclus. Ils présentaient des épisodes de longue durée (en moyenne : 3,6 ans) et ils avaient résisté à plusieurs tentatives de traitement (*Thase and Rush staging score* moyen : 3). 28 d'entre eux ont été traités par un IMAO et 16 par une association incluant un agoniste dopaminergique. Les taux de rémission ont été respectivement de 71% et 37,5%. Le taux de réponse après traitement par IMAO était de 82%. Le taux de rechute à un an était de 11%. La durée moyenne estimée de ces rémissions était de 976 jours (soit 2,7 ans).

Discussion : Ces résultats sont en faveur de l'existence d'un tableau de dépression anergique qui brille par sa stabilité (au cours d'une maladie par essence changeante) et son caractère difficile à traiter. Les critères diagnostiques utilisés étaient plus inclusifs que ceux utilisés par les grandes classifications internationales (DSM, CIM). Malgré cela, les taux de rémission à la suite d'un traitement adapté étaient largement supérieurs à ceux observés pour des patients dépressifs "généraux" à un niveau similaire de résistance. Il existe des limites qui sont liées à la population, à la réalisation en "*soins courants*" et à l'absence de groupe contrôle. Elles empêchent de conclure à une supériorité de ces molécules ou au caractère prédictif d'une bonne réponse. La principale conclusion de notre travail est qu'il existe un intérêt pour les thérapies triaminergiques, aujourd'hui peu utilisées, pour traiter la dépression anergique.

Rubrique de classement : DES de psychiatrie

Mots clefs : dépression, troubles de l'humeur, apathie, anhédonie, antidépresseur, inhibiteur de la monoamine oxydase, agonistes dopaminergiques, dopamine.

Président de thèse : Monsieur le Professeur Gilles Bertschy.

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Fabrice Berna,
Monsieur le Docteur Jack Foucher,
Monsieur le Docteur Fabrice Duval.

Adresse de l'auteur : 18 rue du Nideck, 67000 Strasbourg