fondation fondamental



Troubles bipolaires : quelles avancées de la recherche française en 2023 ?

Le réseau des Centres Experts Troubles Bipolaires FondaMental : rendre possible l'innovation en psychiatrie



Pr. Marion Leboyer,
Directrice générale de la Fondation FondaMental

« Ces dernières années, la recherche française sur les troubles bipolaires a considérablement progressé, avec des découvertes importantes sur le plan du diagnostic, de la compréhension des mécanismes sous-jacents et des stratégies thérapeutiques.

Aujourd'hui près de 40 millions de personnes dans le monde sont atteints de troubles bipolaires. Ces troubles représentent donc un immense enjeu de santé publique. On sait aujourd'hui que les troubles bipolaires sont un ensemble hétérogène de troubles débutant chez les adultes jeunes, entre 15 et 25 ans. Bien que les troubles bipolaires soient associés à une très grande créativité et des succès professionnels, la plupart des personnes atteintes ont des difficultés de fonctionnement psychosocial et une réduction de l'espérance de vie de 10 à 20 ans principalement due à la fréquence des pathologies somatiques associées, en particulier des maladies cardio-vasculaires. Ces données amplement répliquées dans le monde entier soulignent l'importance de réaliser des bilans de santé complets médicaux et psychiatriques réguliers chez ces patients. Les recherches sur le trouble bipolaire restent en France comme dans le monde entier insuffisamment financées alors même qu'elles sont associées à un coût médico-économique élevé.

Bien que les causes précises de ces troubles ne soient pas connues avec précision, on sait aujourd'hui que les processus physiopathologiques associent les anomalies des neurotransmetteurs, l'inflammation, les anomalies métaboliques et mitochondriales. Les études génétiques ont également révélées la complexité du terrain génétique associé, et la ressemblance génétique entre la schizophrénie et les troubles bipolaires de type I (définis par la survenue d'épisodes maniaques) et la ressemblance des troubles de type II (définis par la survenue d'épisodes de type hypomaniaque) avec les troubles dépressifs récurrents. Les facteurs de risque environnementaux sont eux aussi très présents, au 1er rang desquels figurent les traumatismes infantiles et les infections.

Pour améliorer la compréhension de ces troubles, identifier des marqueurs biologiques du diagnostic et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, le soutien à la recherche sur les troubles bipolaires est essentiel pour améliorer la prise en charge de nos patients.

Dans ce contexte, la Fondation de coopération scientifique FondaMental et l'ensemble des acteurs qu'elle fédère poursuivent leur mission pour faire toute sa place à l'innovation en psychiatrie et donner un élan fort à la recherche.

Ainsi, la Fondation FondaMental a joué un rôle majeur dans la création du réseau de Centres Experts Troubles Bipolaires et dans la coordination des équipes de soins et de recherche depuis 2010. Ces efforts ont permis la mise en commun de données et la constitution de la plus grande cohorte mondiale de personnes atteintes de troubles bipolaires (Leboyer et al, 2022). Ainsi, plus de 4 000 patients bipolaires ont été évalués et suivis dans ces Centres Experts. Cette dynamique de mise en commun des données, d'alliance de cliniciens et de chercheurs et du lien renforcé entre académiques et associations de patients a considérablement stimulé la recherche sur les troubles bipolaires et a permis l'émergence d'une présence française forte à l'international. C'est ainsi que deux chercheurs français font aujourd'hui partie des 10 premiers chercheurs au monde dans le domaine des publications de résultats scientifiques sur les troubles bipolaires.

Elle a aussi permis l'obtention en juillet 2022 d'un important programme de recherche en psychiatrie de précision (PEPR ProPSY) qui va chercher à identifier des sous-groupes homogènes de patients bipolaires. Ils seront évalués de manière exhaustive sur le plan clinique, comportemental, environnemental, et à l'aide d'outils numériques, de marqueurs biologiques et d'imagerie cérébrale. Les informations recueillies permettront aussi à de nombreux chercheurs et cliniciens de continuer à analyser ces données pour faire avancer les connaissances dans le domaine et trouver de nouveaux traitements.

À l'occasion de la Journée Mondiale des Troubles Bipolaires le 30 Mars 2023, la Fondation FondaMental fait le bilan des résultats issus du travail réalisé par les Centres Experts Troubles Bipolaires et des équipes pluridisciplinaires avec lesquelles ils collaborent.

De très nombreuses études ont été réalisées en 2022 par les équipes de la Fondation FondaMental qui ont permis de mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques et immunologiques, de décrire l'impact des traumatismes infantiles, de comprendre les troubles du sommeil ou les mécanismes d'action du lithium, mais aussi de développer des stratégies thérapeutiques allant de la prévention des conduites suicidaires au développement d'outils numériques permettant la remédiation cognitive ou la psycho-éducation. Nous avons également continué à démontrer l'efficacité des Centres Experts Bipolaires à la fois pour la précision du diagnostic et des comorbidités, pour l'amélioration du pronostic et de la réduction des rechutes et donc de la réduction des coûts médico-économiques.

Le nombre et l'importance des résultats obtenus montrent avec force que les progrès de la recherche scientifique offrent une nouvelle lecture des maladies psychiatriques et ouvrent la voie à l'élaboration de traitements porteurs d'espoir pour les malades et leurs proches. Ce livre numérique est l'occasion de faire, chaque année, le bilan des résultats obtenus et de remercier les mécènes qui nous soutiennent. »



Dominique Guillot
Président d'Argos 2001



Eliane Melon
Responsable des relations avec le monde médical

Argos 2001 est une association nationale de personnes atteintes de troubles bipolaires et de leurs proches. Notre alliance avec la Fondation FondaMental est antérieure aux différentes éditions de la « Journée Mondiale des Troubles Bipolaires » que nous avons construites ensemble.

La majorité des patients présents dans notre association font partie des 4 000 personnes de la cohorte qui a permis aux chercheurs fédérés par FondaMental de réaliser les avancées remarquables de la recherche en psychiatrie, notamment au cours de cette dernière décennie.

S'il n'y a pas de recherche sans patients, comme le dit volontiers Marion Leboyer, que deviendraient les patients sans les fruits de cette recherche dont ils bénéficient en temps réel grâce à leur position privilégiée ?

Dans notre relation avec FondaMental, les patients ne sont pas considérés comme des « sujets », mais comme des partenaires à forte valeur ajoutée : qui mieux que ceux qui vivent la maladie au quotidien dans leur psychisme et dans leur chair, peut dire leur souffrance, leurs aspirations et leurs objectifs dans leur chemin de vie ?

Il s'agit d'orienter les professionnels dans leurs choix, et de peser dans celui de l'arsenal thérapeutique mis au point pour les patients.

La richesse de la Fondation FondaMental est de réunir des personnes hautement qualifiées dans des domaines divers et complémentaires : épidémiologistes, généticiens, immunologistes, experts en imagerie cérébrale… mais aussi des psychiatres expérimentés qui reçoivent des patients en consultation, non pas dans un objectif de recherche, mais pour les écouter et les soigner. Ils ne perdent ainsi jamais de vue la réalité de la maladie. Ce ne sont pas des chercheurs hors-sol, la tête plongée dans les tubes à essais, les algo-rythmes, les données numériques ou les analyses statistiques… Ce sont des êtres humains voués à leur passion et à leurs patients.

Chaque acteur de la recherche, conscient de l'importance de transmettre des connaissances aux patients et à leurs proches, expose volontiers les résultats et les espoirs que suscitent ses travaux en cours lors de nos conférences. Cette façon généreuse et respectueuse de procéder, a contribué au renforcement de la confiance que nous leur faisons ; car la connaissance éloigne la peur et rapproche du rétablissement.

Les échanges entre Argos et FondaMental ne sont pas à sens unique. Au fils du temps, grâce à l'apprentissage académique et au « partage d'expériences », pierre angulaire d'Argos 2001 avec ses groupes de parole, des bénévoles de l'association sont devenus « patients experts », pairs aidants ou médiateurs de santé pairs et peuvent ainsi étayer les équipes soignantes officielles. Certains patients experts peuvent également siéger dans les « comités scientifiques » aux côtés des membres éminents qui les composent, car ils sont en capacité d'appréhender les enjeux majeurs qui s'y jouent.

Les découvertes récentes en matière de diagnostic, de compréhension des mécanismes sous-jacents et des stratégies thérapeutiques, sont autant de sources d'espoir pour les chercheurs que pour les patients et leurs proches. Cependant une inquiétude demeure : à quoi sert un diagnostic « troubles bipolaires » sans l'accompagnement adéquat et dans la durée, par une équipe soignante au complet et compétente ? Or en 2023, les psychiatres engagés, surmenés, épuisés, se font encore plus rares que les médecins généralistes.

Heureusement, et c'est l'une des autres vertus de la Fondation FondaMental, la recherche en psychiatrie telle qu'incarnée ici par les personnes participant à la rédaction de ce livre numérique, est devenue très attractive pour les jeunes médecins qui se tournent avec appétence vers cette discipline, jadis aussi méconnue que méprisée.

Ils sont notre avenir à tous.

ARGOS 2001

La Fondation FondaMental et les Centres Experts Troubles Bipolaires

La Fondation FondaMental, créée par le Ministère de la Recherche en 2007, est une fondation de coopération scientifique qui a pour but de recueillir des dons au service de la recherche et l'innovation pour les patients et leurs proches atteints de maladies mentales dont les troubles bipolaires.

Elle a pour vocation d'innover en matière de diagnostic, de soins et de traitements afin d'améliorer la prise en charge des patients. Elle a également pour mission de contribuer à briser les préjugés et à réduire la stigmatisation en améliorant la connaissance sur les troubles bipolaires.

La Fondation FondaMental a pour ambition de mieux caractériser les différentes formes de maladies bipolaires pour proposer une psychiatrie de précision :

- **préventive**, pour agir sur les facteurs de risque
- **prédictive**, pour connaître les maladies et anticiper les rechutes
- **personnalisée**, pour donner le bon traitement au bon moment au bon patient
- **participative**, pour intégrer les patients à la prise des décisions qui les concernent.



LES CENTRES EXPERTS TROUBLES BIPOLAIRES FONDAMENTAL

Les 14 Centres Experts Troubles Bipolaires, répartis sur l'ensemble du territoire, permettent à chaque personne adressée par son médecin généraliste ou son psychiatre, d'obtenir un bilan standardisé et exhaustif, psychiatrique, somatique et cognitif de son trouble bipolaire. Ce bilan est intégré dans un dossier médical informatisé utilisé par chaque Centre Expert Troubles Bipolaires. Ce dossier permet d'établir une évaluation diagnostique et des recommandations thérapeutiques personnalisées sur le plan du traitement, des thérapies psycho-sociales et des règles d'hygiène de vie qui sont remises et expliquées au patient et s'il le souhaite à ses proches et aux profesionnels de santé qui le suivent. Ces données servent également, après accord du patient, à la recherche grâce à l'analyse de données issues des cohortes observationnelles permettant de faire des études épidémiologiques (comorbidités somatiques, facteurs de risque), médico-économiques, de santé publique, d'identification de biomarqueurs, et contribuent également au déploiement des projets de recherche nationaux et internationaux.

Retrouvez l'ensemble du réseau des Centres Experts Troubles Bipolaires sur :
https://www.fondation-fondamental.org/les-soins-innovants/centres-experts-les-4-reseaux

Sommaire

IDENTIFIER DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES

Ophélia Godin : Principaux résultats sur les troubles bipolaires de l'étude longitudinale de la cohorte FACE-BD 7

Bruno Etain : Sommeil, rythmes circadiens et troubles bipolaires 8

Diane Grillault Laroche : Traumatismes dans l'enfance et troubles bipolaires : conséquences cliniques et molléculaires 9

Luana Spano : Viellisement cellulaire accéléré et troubles bipolaires : identification de biomarqueurs 10

Stéphane Jamain : Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires 11

Ryad Tamouza : Terrain immuno-génétique, sensibilité aux infections et aux maladies auto-immunes dans les troubles bipolaires 12

Aisté Lengvenyté : Dépression bipolaire et inflammation 14

LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Charles Laidi : Centres Experts Troubles Bipolaires, un dispositif innovant et spécialisé qui améliore le pronostic 16

Frank Bellivier et Cynthia Marie-Claire : Comprendre les mécanismes d'action du lithium 17

Philippe Courtet et Emilie Olié : Prévenir le risque suicidaire dans les troubles bipolaires 18

Raoul Belzeaux : L'adhésion aux traitements chez les personnes souffrant de troubles bipolaires 19

Paul Roux : Anomalies cognitives et remédiation cognitive dans le trouble bipolaire 20

Ludovic Samalin : Les outils numériques de la psychoéducation dans le trouble bipolaire 22

Pauline Favre : Neuroimagerie, Psychoéducation et Neurofeedback 23

Identifer des marqueurs diagnostiques et pronostiques



Principaux résultats sur les troubles bipolaires de l'étude longitudinale de la cohorte FACE-BD



“

La cohorte FACE-BD est une cohorte observationnelle d'individus vivant avec un trouble bipolaire et bénéficiant d'un suivi au sein des Centres Experts Bipolaires de la Fondation FondaMental. L'objectif de cette cohorte est de décrire l'évolution de la maladie, les comorbidités psychiatriques et somatiques associées, le profil cognitif des individus ainsi que d'identifier les signatures clinico-biologiques de trajectoires et de pronostic de la maladie. Le réseau national des 14 Centres Experts Bipolaires de la Fondation FondaMental bénéficie de 10 ans d'expérience et des données de plus de 4 000 patients.

Les études de cette cohorte montrent que les comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, troubles du sommeil, troubles liés à l'utilisation de substances et suicide) et les maladies somatiques (notamment le syndrome métabolique) sont plus fréquentes chez les personnes vivant avec un trouble bipolaire.

Nous avons pu établir l'existence de différents profils cognitifs chez ces individus et identifier des facteurs prédictifs de mauvais fonctionnement, de suicide, d'adhérence au traitement et de rechutes thymiques. Par ailleurs, nous observons une réduction de 50 % des hospitalisations et une amélioration globale des individus de ces cohortes, tant sur le plan fonctionnel que symptomatique, à la suite de leur suivi dans les Centres Experts de la Fondation FondaMental.

Ophélia Godin
(Inserm, Univ Paris Est Créteil)

RÉFÉRENCES

1: M. Leboyer, O. Godin, P.M. Llorca, V. Aubin, F. Bellivier, R. Belzeaux, P. Courtet, D. Costagliola, C. Dubertret, K. M'Bailara, E. Haffen, C. Henry, H. Laouamri, C. Passerieux, A. Pelletier, M. Polosan, P. Roux, R. Schwan, L. Samalin, the FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators, E. Olie, Bruno Etain. Key fndings on bipolar disorders from the longitudinal FondaMental Advanced Center of Expertise-Bipolar Disorder (FACE-BD) cohort. Journal of Affective Disorders 307 (2022) 149–156.

Sommeil, rythmes circadiens et troubles bipolaires



Dans les troubles bipolaires, l'étude du sommeil et des rythmes circadiens (rythmes veille / activité se succédant sur une période de 24 heures) est un domaine de recherche relativement récent. Cet axe de recherche utilise des questionnaires et l'actigraphie (sous la forme d'une montre qui enregistre l'activité physique toutes les minutes pendant plusieurs jours consécutifs). Ces enregistrements visent à caractériser ces anomalies potentielles de sommeil et rythmes chez les patients, et pour ensuite en identifier les déterminants et les conséquences. Nous avons montré que, comparativement à la population générale, les personnes souffrant de troubles bipolaires présentaient, y compris en période de rémission, un sommeil plus fragmenté et des rythmes plus irréguliers et plus tardifs dans la journée (1,2). Ces anomalies pourraient être en lien avec certains gènes de l'horloge biologique dont les niveaux d'expression seraient modifiés dans le sang (3). Les patients ayant un sommeil de moins bonne qualité ou des rythmes plus irréguliers présentent une moins bonne santé métabolique et cardiovasculaire (4) et plus de fluctuations émotionnelles (5).

Par ailleurs, en 2022, nous avons montré que les patients qui répondent favorablement au traitement par lithium présentent une amélioration de leurs rythmes circadiens en termes d'amplitude et de stabilité (6). Nous avons également mis en évidence que les patients souffrant de troubles bipolaires et présentant des anomalies de rythmes circadiens sont plus sujets aux rechutes au cours de leur suivi (7). **Le sommeil et les rythmes constituent donc des cibles d'actions thérapeutiques et psychoéducatives qui permettraient d'améliorer le fonctionnement et la qualité de vie des personnes souffrant de troubles bipolaires, de limiter les rechutes et d'améliorer la santé physique.**

Bruno Etain
(AP-HP, Inserm, Université de Paris)

RÉFÉRENCES

1: Meyrel M, Scott J, Etain B. Chronotypes and circadian rest-activity rhythms in bipolar disorders: a meta-analysis of self- and observer rating scales. Bipolar Disord. 2022 May;24(3):286-297.

2: Geoffroy PA, Scott J, Boudebesse C, Lajnef M, Henry C, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. Acta Psychiatr Scand. 2015 Feb;131(2):89-99.

3: Courtin C, Marie-Claire C, Gross G, Hennion V, Mundwiller E, Guégan J, Meyrel M, Bellivier F, Etain B. Gene expression of circadian genes and CIART in bipolar disorder: A preliminary case-control study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023 Mar 2;122:110691.

4: Brochard H, Godin O, Geoffroy PA, Yeim S, Boudebesse C, Benizri C, Benard V, Maruani J, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Metabolic syndrome and actigraphy measures of sleep and circadian rhythms in bipolar disorders during remission. Acta Psychiatr Scand. 2018 Aug;138(2):155-162.

5: Caruso D, Meyrel M, Krane-Gartiser K, Benard V, Benizri C, Brochard H, Geoffroy PA, Gross G, Maruani J, Prunas C, Yeim S, Palagini L, Dell'Osso L, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Eveningness and poor sleep quality contribute to depressive residual symptoms and behavioral inhibition in patients with bipolar disorder. Chronobiol Int. 2020 Jan;37(1):101-110.

6: Scott J, Hennion V, Meyrel M, Bellivier F, Etain B. An ecological study of objective rest-activity markers of lithium response in bipolar-I-disorder. Psychol Med. 2022 Sep;52(12):2281-2289.

7: Ferrand L, Hennion V, Godin O, Bellivier F, Scott J, Etain B. Which Actigraphy Dimensions Predict Longitudinal Outcomes in Bipolar Disorders? J Clin Med. 2022 Apr 14;11(8):2204.

Traumatismes dans l'enfance et troubles bipolaires : conséquences cliniques et molléculaires



Les individus souffrant de troubles bipolaires rapportent fréquemment avoir été exposés à des traumatismes dans l'enfance, que ce soient des abus ou des négligences, du registre émotionnel, physique ou sexuel. Ces facteurs de risque environnementaux augmentent le risque de développer un trouble bipolaire à l'âge adulte (1). J'ai pu conduire plusieurs travaux dans ce domaine dans le cadre de ma thèse de sciences financée par un poste d'accueil APHP-Labex BioPsy (Fondation FondaMental).

En utilisant notamment les données issues de la cohorte de patients bipolaires FACE-BD, nous avons montré en 2022 que les patients souffrant de troubles bipolaires et exposés aux traumatismes dans l'enfance présentaient plus de comorbidités psychiatriques, notamment plus de troubles anxieux, plus de mésusages de substances toxiques, plus de conduites suicidaires et une moins bonne santé physique (2,3). L'analyse des données issues de la cohorte FACE-BD a également permis de montrer que les patients exposés à de tels traumatismes avaient un risque de rechute augmenté au cours d'un suivi de deux ans (4). Enfin, nous avons montré que les patients exposés à des traumatismes infantiles présentaient des modifications du niveau sanguin d'expression des gènes de l'axe du stress et de l'axe circadien (qui régule notamment les rythmes veille/sommeil) (5,6).

Ces travaux ouvrent de nouvelles pistes pour mieux prendre en considération l'impact des traumatismes dans l'enfance sur le cours évolutif du trouble bipolaire et ainsi améliorer la prise en charge et le pronostic des troubles bipolaires (7).

Diane Grillault Laroche
(AP-HP, Inserm, Université de Paris)

RÉFÉRENCES

1: Etain B, Aas M. Childhood Maltreatment in Bipolar Disorders. Curr Top Behav Neurosci. 2021;48:277-301.

2: Grillault Laroche D, Godin O, Dansou Y, Belzeaux R, Aouizerate B, Burté T, Courtet P, Dubertret C, Haffen E, Llorca PM, Olie E, Roux P, Polosan M, Schwan R, Leboyer M, Bellivier F, Marie-Claire C, Etain B; FACE-BD Collaborators. Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders. Eur Psychiatry. 2022 Jan 21;65(1):e15.

3: Godin O, Gaube G, Olié E, Belzeaux R, Bellivier F, Loftus J, Courtet P, Dubertret C, Llorca PM, Gard S, Henry C, Schwan R, Passerieux C, Polosan M, Samalin L, Leboyer M, Etain B; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators. Childhood maltreatment and metabolic syndrome in bipolar disorders: In search of moderators. Psychoneuroendocrinology. 2021 Sep;131:105327.

4: Grillault Laroche D, Godin O, Belzeaux R, M'Bailara K, Loftus J, Courtet P, Dubertret C, Haffen E, Llorca PM, Olie E, Passerieux C, Polosan M, Schwan R; FACE-BD collaborators, Leboyer M, Bellivier F, Marie-Claire C, Etain B. Association between childhood maltreatment and the clinical course of bipolar disorders: A survival analysis of mood recurrences. Acta Psychiatr Scand. 2022 Apr;145(4):373-383.

5: Grillault Laroche D, Curis E, Bellivier F, Nepost C, Courtin C, Etain B, Marie-Claire C. Childhood maltreatment and HPA axis gene expression in bipolar disorders: A gene network analysis. Psychoneuroendocrinology. 2020 Oct;120:104753.

6: Grillault Laroche D, Curis E, Bellivier F, Nepost C, Gross G, Etain B, Marie-Claire C. Network of co-expressed circadian genes, childhood maltreatment and sleep quality in bipolar disorders. Chronobiol Int. 2021 Jul;38(7):986-993.

7: Hett D, Etain B, Marwaha S. Childhood trauma in bipolar disorder: new targets for future interventions. BJPsych Open. 2022 Jul 11;8(4):e130.

Viellisement cellulaire accéléré et troubles bipolaires : identification de biomarqueurs



L'espérance de vie est diminuée d'environ 10-15 ans dans les troubles bipolaires, comparativement à la population générale. Dans ce contexte, l'hypothèse d'un vieillissement cellulaire accéléré a été proposée. Ce vieillissement peut être estimé par des marqueurs sanguins comme la longueur des télomères et le nombre de copies de l'ADN mitochondrial. Les télomères sont des régions de l'ADN qui se situent à l'extrémité de chaque chromosome et qui protègent les chromosomes de l'érosion qui se produit naturellement avec l'âge. La longueur des télomères diminue donc avec l'âge. L'ADN mitochondrial est situé dans les mitochondries qui sont impliquées dans la production d'énergie. A cause notamment de mutations dans cet ADN, le nombre de copies de l'ADN mitochondrial diminue également avec l'âge.

Luana Spano a pu initier des travaux dans ce domaine grâce à un financement de thèse de sciences (Prix Marcel Dassault Fondation FondaMental - Pr Etain) et un prix FACE (Fondation FondaMental) en mesurant ces deux marqueurs dans le sang périphérique de personnes souffrant de troubles bipolaires. Elle a pu notamment montrer en 2022 qu'il existe un sous-groupe de patients jeunes (d'environ 30 ans) qui présentent déjà des marqueurs altérés (proches des niveaux observés chez des sujets âgés d'environ 50 ans). Elle a également montré que les anomalies des rythmes circadiens (préférer les activités le soir mais devoir être actif le matin) étaient associées à une réduction de la longueur des télomères et donc à un vieillissement cellulaire accéléré. Enfin, en étudiant des paires de frères/sœurs atteints ou non de troubles bipolaires (et qui se ressemblent donc pour une partie de leur patrimoine génétique), elle a suggéré que les anomalies observées en termes de longueur des télomères pourraient avoir une origine génétique. **Ces travaux sont importants pour mieux comprendre ce phénomène de vieillissement accéléré dans les troubles bipolaires et envisager de préserver l'espérance de vie des patients.**

Luana Spano
(Inserm, Université de Paris)

RÉFÉRENCES

1: Spano L, Etain B, Meyrel M, Hennion V, Gross G, Laplanche JL, Bellivier F, Marie-Claire C. Telomere length and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder: identification of a subgroup of young individuals with accelerated cellular aging. Transl Psychiatry. 2022 Apr 1;12(1):135.

2: Spano L, Hennion V, Marie-Claire C, Bellivier F, Scott J, Etain B. Associations between circadian misalignment and telomere length in BD: an actigraphy study. Int J Bipolar Disord. 2022 May 27;10(1):14.

3: Spano L, Etain B, Laplanche JL, Leboyer M, Gard S, Bellivier F, Marie-Claire C. Telomere length and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder: A sibling study. World J Biol Psychiatry. 2022 Oct 19:1-8.

Facteurs de vulnérabilité génétique des troubles bipolaires



Nous savons depuis longtemps que les gènes jouent un rôle majeur dans le **risque de développer un trouble bipolaire**. Les travaux de notre équipe ces dernières années nous ont permis de montrer que cette vulnérabilité génétique variait chez les personnes malades en fonction de leurs caractéristiques cliniques. Ainsi, en nous focalisant sur les formes précoces ou familiales de troubles bipolaires, nous avons **pu identifier des variations génétiques impliquées dans le développement cérébral et plus particulièrement qui modifiaient la communication entre les neurones**.

Ces variations étaient aussi associées à des perturbations des connexions entre l'amygdale et le cortex préfrontal, deux aires cérébrales impliquées dans le traitement des émotions. Nous avons également montré que ces mêmes variations génétiques étaient plus fréquentes chez les personnes avec une schizophrénie, suggérant que les formes précoces et les formes familiales de troubles bipolaires partageaient **un socle de vulnérabilité commun avec cette dernière**. Dans la poursuite de ces études, nous avons montré que des souris qui avaient des variations génétiques mimant celles que nous avons identifiées dans des familles de personnes avec des troubles bipolaires, présentaient des comportements qui rappellent les symptômes observés chez les patients. En particulier, ces souris montraient une hypersensibilité au stress, sensibilité dont on sait qu'elle joue un rôle essentiel dans le déclenchement des troubles bipolaires. Ces travaux démontrent **l'importance des variations génétiques dans la sensibilité aux facteurs de risques environnementaux** et d'autres modèles cellulaires et animaux sont actuellement développés pour étudier ces mécanismes.

Par ailleurs, nous continuons de **participer à l'effort international qui consiste à regrouper l'ensemble des données génétiques collectées sur les troubles bipolaires et d'autres troubles psychiatriques sur tous les continents chez plusieurs dizaines de milliers de personnes**. Ces données ont permis de montrer le **socle génétique commun** partagé entre plusieurs troubles psychiatriques et la contribution, pour chaque individu, d'un grand nombre de variations génétiques qui participent au risque accru de développer un trouble.

L'ensemble de ces données génétiques nous permet aujourd'hui de **mieux comprendre l'architecture génétique des troubles bipolaires et d'envisager, dans un futur proche, la possibilité de proposer des stratégies thérapeutiques en fonction des mécanismes biologiques affectés** chez les personnes malades.

Stéphane Jamain
(Inserm, Univ Paris Est Créteil)

RÉFÉRENCES

Sitbon J, Nestvogel D, Kappeler C, Nicolas A, Maciuba S, Henrion A, Troudet R, Courtois E, Grannec G, Latapie V, Barau C, Le Corvoisier P, Pietrancosta N, Henry C, Leboyer M, Etain B, Nosten-Bertrand M, Martin TFJ, Rhee J, JAMAIN S. CADPS functional mutations in patients with bipolar disorder increase the sensitivity to stress. Mol Psychiatry. 2022. 27, 1145-1157.

Troudet R, Ali WBH, Bacq-Daian D, Rossum IWV, Boland-Auge A, Battail C, Barau C, group OPs, Rujescu D, McGuire P, Kahn RS, Deleuze JF, Leboyer M, Jamain S. Gene expression and response prediction to amisulpride in the OPTiMiSE first episode psychoses. Neuropsychopharmacology. 2020. 45, 1637-1644.

Courtois E, Schmid M, Wajsbrot O, Barau C, Le Corvoisier P, Aouizerate B, Bellivier F, Belzeaux R, Dubertret C, Kahn JP, Leboyer M, Olie E, Passerieux C, Polosan M, Etain B, Jamain S, and the FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar D. Contribution of common and rare damaging variants in familial forms of bipolar disorder and phenotypic outcome. Transl Psychiatry. 2020, 10, 124.

Houenou J, Boisgontier J, Henrion A, d'Albis MA, Dumaine A, Linke J, Wessa M, Daban C, Hamdani N, Delavest M, Llorca PM, Lancon C, Schurhoff F, Szoke A, Le Corvoisier P, Barau C, Poupon C, Etain B, Leboyer M, Jamain S. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia. J Neurosci. 2017, 37, 10389-97.

Jamain S, Cichon S, Etain B, Muhleisen TW, Georgi A, Zidane N, Chevallier L, Deshommes J, Nicolas A, Henrion A, Degenhardt F, Mattheisen M, Priebe L, Mathieu F, Kahn JP, Henry C, Boland A, Zelenika D, Gut I, Heath S, Lathrop M, Maier W, Albus M, Rietschel M, Schulze TG, McMahon FJ, Kelsoe JR, Hamshere M, Craddock N, Nothen MM, Bellivier F, Leboyer M. Common and rare variant analysis in early-onset bipolar disorder vulnerability. PLoS One. 2014, 9, e104326.

Etain B, Dumaine A, Mathieu F, Chevalier F, Henry C, Kahn JP, Deshommes J, Bellivier F, Leboyer M, Jamain S. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. Mol Psychiatry. 2010, 15, 748-55.

Terrain immuno-génétique, sensibilité aux infections et aux maladies auto-immunes dans les troubles bipolaires



Il est actuellement admis que les troubles bipolaires pourraient être la résultante d'interactions complexes entre **un terrain génétique particulier et des facteurs environnementaux parmi lesquels les infections occupent une place prépondérante**. Ces interactions sont matérialisées par la présence de dysfonctionnements affectant toutes les phases des réponses immunitaires immédiates et plus tardives . Ainsi, une susceptibilité accrue aux infections, une inflammation chronique de bas grade, des altérations des lignées cellulaires lymphocytaires et des processus auto-immuns ont été identifiés, de manière isolée ou combinée, chez 40 à 70% des personnes souffrant de troubles bipolaires. Pouvoir **analyser et décomposer les interrelations entres ces dysfonctionnements immunitaires et les troubles bipolaires s'inscrit dans le nouveau concept qu'est l'immuno-psychiatrie**. Une étape essentielle au décryptage de ces dysfonctionnements est l'identification des variants " immuno"-génétiques qui pourraient déterminer la susceptibilité d'origine génétique accrue aux infections.

Nous avons ainsi pu identifier des associations avec des familles de gènes codant pour des molécules essentielles à la reconnaissance des agents infectieux, les récepteurs Toll (Toll-like receptors, TLRs) et Nod (Nod-like receptors, NLRs) et le développement de la forme précoce des troubles bipolaires ainsi que celui de pathologies auto-immunes de la thyroïde, complication fréquente des troubles bipolaires (Oliveira et al, 2014, 2015). Ces données nous permettent **d'établir des liens entre une réponse anti-infectieuse inefficace immuno-génétiquement déterminée, l'inflammation chronique qui pourrait en découler et des complications auto-immunes.**

Sur le plan de la réponse immune adaptative, qui fait suite à la réponse innée, nous nous sommes focalisés sur le polymorphisme du système HLA (human leukocyte antigens), qui est le système humain dont les variants sont le plus associés aux réponses anti-infectieuses, aux situations pro-inflammatoires ainsi qu'aux phénomènes auto-immuns. Nous avons pu montrer que des gènes spécifiques (HLA ancestraux) pro-inflammatoires étaient associés à des formes cliniques sévères du trouble bipolaire (Tamouza et al, 2018, 2021). De plus, nous avons montré que les patients bon répondeurs au lithium, étaient porteurs d'haplotypes HLA spécifiques. Cette identification pourrait permettre à l'avenir de prédire la bonne ou la mauvaise réponse au lithium (LeClerc et al, 2021).

En 2021, nous avons observé que les patients bipolaires ont des taux très élevés de molécules HLA-E témoignant d'une très forte inflammation et surtout d'un défaut d'immuno-modulation via les cellules Natural Killer (Boukouaci et al, 2021).

Par ailleurs, dans le contexte des anomalies du métabolisme qui sont observées chez 20% des patients bipolaires, nous nous sommes intéressés aux mitochondries. Celles-ci sont des organelles intra-cellulaires, responsables de la principale production d'énergie. Leur dysfonctionnement est bi directionnel : il diminue la production d'énergie, induit des phénomènes inflammatoires, tous les deux concourent à un vieillissement accéléré. Une des caractéristiques spécifiques des mitochondries est leur matériel génétique spécifique, qui reflète leur activité et donc la production d'énergie. Nous avons observé des taux bas d'ADN mitochondrial chez

les patients bipolaires, en particulier chez les patients ayant un épisode maniaque et des marqueurs inflammatoires élevés (Angrand et al, 2021). Ces résultats sont en faveur d'un épuisement cellulaire et d'une trop forte production d'énergie. Nous pensons aussi que les anomalies mitochondriales pourraient être un facteur expliquant l'inflammation chronique et les anomalies métaboliques observées chez une proportion significative de patients bipolaires.

Toujours dans le contexte du stress oxydatif et de l'inflammation, nous avons avec **Aisté Lengvenyté (CHU de Montpellier)** analysé la distribution du gène codant pour une enzyme importante, la Nitric Oxyde Synthase 3 (NOS-3) dans des populations de patients avec troubles bipolaires et avec dépressions sévères ayant fait au moins un épisode suicidaire. Nous avons identifié plusieurs polymorphismes associés aux conduites suicidaires (Lengvenyté et al, 2022). Cette association reflète un déséquilibre profond du processus du stress oxydatif à l'origine de la production de métabolites oxydants qui augmente la production de marqueurs inflammatoires.

Enfin, dans le cadre de la pandémie de Covid que des taux efficaces de lithiémie prévenaient les infections par la Covid (De Picker, 2022), confortant ainsi le rôle anti-inflammatoire du lithium connu depuis longtemps dans des pathologies non psychiatriques (Charron et al, 1975).

L'ensemble de ces données a permis d'émettre l'hypothèse d'un contrôle immunogénétique des dysfonctionnements immunitaires observés dans le trouble bipolaire en deux grandes étapes : la première génératrice d'inflammation chronique avec des complications de type, entre autres, auto-immuns, et la seconde entrainant un maintien et une amplification de cette inflammation avec cette fois le risque de développer des formes cliniquement sévères. Jointes à la démonstration du contrôle immunogénétique de la réponse aux thymorégulateurs, ces observations pourront certainement contribuer à identifier des outils immunobiologiques utiles à la prédiction et au diagnostic des troubles bipolaires et par conséquent au développement de la médecine de précision en psychiatrie.

Ryad Tamouza
(AP-HP, Inserm, Univ Paris Est Créteil)

RÉFÉRENCES

Angrand, Loic; Boukouaci, Wahid; Lajnef, Mohamed; et al. Low peripheral mitochondrial DNA copy number during manic episodes of bipolar disorders is associated with disease severity and inflammation- BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY 2021 Nov;98:349-356. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.003. Epub 2021 Sep 6.PMID: 34500035

BOUKOUACI, WAHID; LAJNEF, MOHAMED; RICHARD, JEAN-ROMAIN; ET AL. HLA-E circulating and genetic determinants in schizophrenia and bipolar disorder - SCIENTIFIC REPORTS . 2021 Oct 12;11(1):20260. doi: 10.1038/s41598-021-99732-9. PMID: 34642395

Le Clerc S, et al, .HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders.

Science Rep. 2021 Sep 8;11(1):17823. doi: 10.1038/s41598-021-97140-7.PMID: 34497278

DE PICKER, LJ; LEBOYER, M; (...); TAQUET, M. Association between serum lithium level and incidence of COVID-19 infection Mar 2022 (Early Access) | BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY DOI 10.1192/bjp.2022.42

LENGVENYTE A, SUNDARESH A, STRUMILA R, BOUKOUACI W, WU CL, SUGUNASABESAN S, GUILLAUME S, SÉNÈQUE M, LEBOYER M, OLIÉ E, TAMOUZA R, COURTET P.
Combined effects of nitric oxide synthase 3 genetic variant and childhood emotional abuse on earlier onset of suicidal behaviours.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2022 Dec 20;119:110617. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110617. Epub 2022 Aug 18.PMID: 35988847

TAMOUZA R, KRISHNAMOORTHY R, LEBOYER M.
Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context.
Brain Behav Immun. 2021 Jan;91:731-739. doi: 10.1016/j.bbi.2020.09.033. Epub 2020 Oct 5.PMID: 33031918

Tamouza R, Bennabi M, Oliveira J, Hamdani N, Etain B, Manier C, Mariaselvam C, Bengoufa D, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Krishnamoorthy R, Charron D, Leboyer M
HLA genetic diversity in bipolar disorder: a case-control study
Acta Psychiatr Scand. 2018 Jun 4. doi: 10.1111/acps.12912.

Dépression bipolaire et inflammation



L'étude de la littérature tend à montrer que l'inflammation est accrue chez les patients atteints de dépression et tout particulièrement de dépression bipolaire. L'élévation des marqueurs inflammatoires périphériques (cellules et protéines) pourrait être associée plus spécifiquement à certains symptômes dépressifs. Nous avons analysé les données de la cohorte FACE-BD d'individus atteints de troubles bipolaires pour déterminer si les concentrations cellulaires sanguines sont associées à la sévérité de la dépression, à ses symptômes et à ses dimensions spécifiques.

Nous avons constaté que les taux de leucocytes et de plaquettes n'étaient que marginalement associés à la sévérité de la dépression. En revanche, la concentration des leucocytes était significativement associée aux symptômes de maladie et à ses quatre composantes (anhédonie, ralentissement, fatigue et perte d'appétit) tandis que la concentration des plaquettes était associée à la dimension insomnie/agitation et à ses composantes (insomnie initiale, intermédiaire, et tardive, ainsi qu'agitation), ainsi qu'à l'idéation suicidaire. Sans impliquer de causalité, ces résultats suggèrent que les taux cellulaires sanguins pourraient être associés à des symptômes dépressifs différents chez les individus atteints de troubles bipolaires : les leucocytes pourraient être impliqués dans les symptômes de maladie et les plaquettes dans l'insomnie/agitation et l'idéation suicidaire.

Les résultats de cette étude constituent un pas de plus vers une meilleure compréhension de la physiopathologie des différentes dimensions des symptômes de dépression dans le trouble bipolaire et pourraient finalement aider à sélectionner les meilleures options thérapeutiques individualisées.

Aisté Lengvenyté
(CHU de Montpellier)

RÉFÉRENCES

Lengvenyte A, Strumila R, Belzeaux R, Aouizerate B, Dubertret C, Haffen E, Llorca PM, Roux P, Polosan M, Schwan R, Walter M, D'Amato T, Januel D, Leboyer M, Bellivier F, Etain B, Navickas A; FondaMental Advanced Centres of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators; Olié E, Courtet P. Associations of white blood cell and platelet counts with specific depressive symptom dimensions in patients with bipolar disorder: Analysis of data from the FACE-BD cohort. Brain Behav Immun. 2023 Feb;108:176-187. doi: 10.1016/j.bbi.2022.12.002. Epub 2022 Dec 6. PMID: 36494046.

Les stratégies thérapeutiques



Centres Experts Troubles Bipolaires, un dispositif innovant et spécialisé qui améliore le pronostic



Les hospitalisations en psychiatrie constituent la **majorité des coûts médicaux directs du trouble bipolaire**. Elles sont souvent **mal vécues par les malades et leur entourage, notamment lorsqu'une hospitalisation sous contrainte est nécessaire**. Les Centres Experts Troubles Bipolaires sont un **dispositif innovant et spécialisé pour améliorer le pronostic de cette pathologie**. Les personnes peuvent être adressées par leur psychiatre ou leur médecin généraliste pour un avis diagnostic et thérapeutique. Ils peuvent également bénéficier **d'un suivi annuel spécialisé permettant de formuler de nouvelles recommandations**.

Au fil de leur suivi par les Centres Experts de la Fondation FondaMental, nous constatons **une diminution significative des hospitalisations** (Henry et al. 2017) **chez les personnes souffrant de troubles bipolaires.** En 2022, nous avons montré à quel point l'évaluation réalisée au sein des Centres Experts Bipolaires permet **d'améliorer la qualité de vie des patients** et de réduire significativement le coût de la maladie (Laidi et al. 2022). De nouvelles études devraient permettre de confirmer ces résultats et de **proposer une organisation des soins en psychiatrie plus spécialisée pour améliorer le pronostic des troubles bipolaires**. Notre équipe souhaite continuer d'alerter les pouvoirs publics sur le coût représenté par les troubles psychiques (Laidi et al. en prep.) et mener des études coût-efficacité afin de généraliser des prises en charges innovantes en France pour aider les individus avec un trouble bipolaire.

Charles Laidi
(AP-HP, Inserm, Univ Paris Est Créteil)

RÉFÉRENCES

Henry C, Godin O, Courtet P, Azorin JM, Gard S, Bellivier F, Polosan M, Kahn JP, Roux P, Aubin V, Costagliola D, Leboyer M, Etain B; FACE-BD collaborators. Outcomes for bipolar patients assessed in the French expert center network: A 2-year follow-up observational study (FondaMental Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorder [FACE-BD]). Bipolar Disord. 2017 Dec;19(8):651-660. doi: 10.1111/bdi.12539. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28944553.

Laidi C, Godin O, Etain B, Bellivier F, Elandaloussi Y, Olié E, Aouizerate B, Gard S, Loftus J, Belzeaux R, Dubertret C, Laouamri H, Passerieux C, Pelletier A, Polosan M, Schwan R, Samalin L, Llorca PM, Courtet P; FondaMental Advanced Center of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators; Durand-Zaleski I, Leboyer M. Direct medical cost of bipolar disorder: Insights from the FACE-BD longitudinal cohort. J Affect Disord. 2022 Jun 1;306:223-231. doi: 10.1016/j.jad.2022.02.071. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35248665.

Comprendre les mécanismes d'action du lithium



Pour l'ensemble des psychotropes (antidépresseurs, anti-convulsivants, antipsychotiques atypiques, lithium), nous observons une grande variabilité de la réponse des personnes souffrant de troubles bipolaires, **tant d'un point de vue thérapeutique que de tolérance.** Ceci contraint les malades et les cliniciens à une succession de séquences thérapeutiques empiriques, jusqu'à l'identification d'un schéma de traitement efficace et bien toléré. **Cet empirisme est associé à une perte de temps précieuse, des rechutes et une défiance des personnes concernées vis-à-vis des psychotropes du fait des expériences répétées d'échecs thérapeutiques ou de mauvaise tolérance.**

L'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux psychotropes constitue donc un enjeu crucial pour la mise au point de programmes thérapeutiques personnalisés et pour le développement d'une médecine de précision en psychiatrie. C'est l'objectif que s'est fixé l'unité INSERM UMR-S1144 qui porte un portefeuille de projets visant à identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux antidépresseurs et de la **réponse au lithium dans les troubles bipolaires**. Ainsi, une signature methylomique fortement associée à la réponse au lithium (évaluée rétrospectivement) (1) a fait l'objet d'un dépôt de brevet en 2022. Un autre exemple de ce type de recherche est constitué par le projet R-LiNK (Programme H2020 No 754907, 9 pays, 15 centres, https://rlink.eu.com/) qui explore la valeur prédictive de la réponse prophylactique au lithium de marqueurs en imagerie cérébrale, de signatures moléculaires du sang périphérique, d'actimétrie ou encore à l'aide d'une nouvelle technique d'imagerie capable de mesurer la distribution cérébrale du lithium (2). L'analyse des données collectées au cours de ce programme est en cours, en particulier la réplication de la signature methylomique précédemment citée.

Les perspectives offertes par ces technologies puissantes appliquées à la prescription du lithium constituent une source d'espoir dans l'amélioration du maniement de ce médicament à l'efficacité prophylactique inégalée à ce jour.

Frank Bellivier
(AP-HP, Inserm, Université de Paris)

Cynthia Marie-Claire
(CNRS, INSERM)

RÉFÉRENCES

1: Marie-Claire, C.; Lejeune, F. X.; Mundwiller, E.; Ulveling, D.; Moszer, I.; Bellivier, F.; Etain, B. A DNA methylation signature discriminates between excellent and non-response to lithium in patients with bipolar disorder type 1. Scientific Reports. 2020 Jul 22;10(1):12239. DOI: 10.1038/s41598-020-69073-0.

2: Scott J, Hidalgo-Mazzei D, Strawbridge R, Young A, Resche-Rigon M, Etain B et al. Prospective cohort study of early biosignatures of response to lithium in bipolar-I-disorders: overview of the H2020-funded R-LiNK initiative. International Journal of Bipolar Disorders. 2019; 7(1). DOI 10.1186/s40345-019-0156-x.

Prévenir le risque suicidaire dans les troubles bipolaires



Le trouble bipolaire paye un lourd tribut au suicide : **30 % des patients feront une tentative de suicide et 10% mourront par suicide**. Il est donc primordial de mieux identifier les patients les plus à risque. Parmi les facteurs prédictifs de mort par suicide, on retient le fait d'avoir des idées suicidaires. Mais il est parfois difficile de les repérer en tant que clinicien ou de les exprimer pour les patients. Nous avons mis en évidence le fait que les patients rapportaient des idées suicidaires à l'insu des cliniciens dans ¼ des cas seulement.

Un faible niveau de dépression était la caractéristique la plus associée à la discordance d'évaluation des idées suicidaires. Ceci indique par ailleurs que la présence d'idées suicidaires ne peut se résumer à l'expression d'un syndrome dépressif sévère. Au sein de la cohorte FACE-BD, les patients présentant une dépression suicidaire rapportaient plus de traumatismes dans l'enfance, de troubles liés à l'usage de substance, de troubles du sommeil et un moindre fonctionnement que les patients déprimés non suicidaires. A deux ans de suivi, ces patients présentaient plus souvent des symptômes dépressifs résiduels et 22 % d'entre eux présentaient des idées suicidaires persistantes malgré l'amélioration de la symptomatologie dépressive.

Cela suggère que **les patients atteints de trouble bipolaire déprimés rapportant des idées suicidaires pourraient constituer un sous-groupe spécifique** de patients ayant un pronostic altéré et devant bénéficier de stratégies thérapeutiques spécifiques.

Philippe Courtet et Emilie Olié
(AP-HP, Inserm, Univ Montpellier)

RÉFÉRENCES

Nobile et al. Characterization of depressed bipolar patients with current suicidal ideation Aust N Z J Psychiatry 2021 Mar;55(3):289-304.

Nobile et al. Clinical characteristics associated with discrepancies between self- and clinician-rated suicidal ideation in patients with bipolar disorder (FACE-BD cohort) Psychiatry Research 321 (2023) 115055

L'adhésion aux traitements chez les personnes souffrant de troubles bipolaires



Il est bien connu que les difficultés d'observance ou d'« adhésion » au traitement constituent une problématique fréquente dans toutes les maladies chroniques. Or, **une observance médicamenteuse de qualité est généralement associée à une amélioration du pronostic de la maladie**.

À partir de la cohorte FACE-BD coordonnée par la Fondation FondaMental, nous avons étudié l'observance médicamenteuse chez les personnes souffrant de troubles bipolaires. La **compréhension des comportements d'observance** est d'autant plus nécessaire que **des difficultés d'observance seraient présentes chez 20 à 60 %** des personnes souffrant de troubles bipolaires.

Nous avons d'abord démontré que les **symptômes résiduels dépressifs** sont un déterminant majeur de l'observance (Belzeaux et al., 2013). La persistance de ces symptômes s'associe à une moins bonne observance.

De plus, l'observance étant un phénomène complexe, elle évolue au cours du temps sous l'influence probable de nombreux facteurs. Une étude longitudinale, sur 2 ans, a permis de mettre en évidence que **les trajectoires de « mauvais pronostic » en termes d'observance s'associaient également à une plus grande sévérité de ces symptômes** (Consoloni et al., 2021).

Il est souvent décrit que les **comorbidités addictives** sont **un facteur contributif** important à la mauvaise observance médicamenteuse. Une étude que nous avons menée chez des personnes stabilisées montre que cette association s'explique par des **difficultés de planification qui sont communes aux troubles addictifs et à l'inobservance**, laissant entendre qu'il n'y a pas de lien de cause à effet mais plutôt un terrain cognitif commun à ces deux « comportements » (Belzeaux et al., 2015).

Nous avons également exploré comment **les compétences cognitives peuvent influencer l'observance médicamenteuse**. Nous avons montré que les difficultés exécutives s'associent à la difficulté à adopter des comportements d'observance des personnes de plus de 50 ans souffrant de troubles bipolaires, alors qu'elles n'ont pas de conséquence chez les plus jeunes.

Ces travaux soulignent que l'observance médicamenteuse dans les troubles bipolaires a un **déterminisme multiple relevant de dimensions cliniques ou cognitives différentes**. Une meilleure description des mécanismes en jeu pourrait permettre de **personnaliser les approches thérapeutiques d'amélioration de ce phénomène**.

Raoul Belzeaux
(CHU et Université de Montpellier)

RÉFÉRENCES :

Belzeaux R, Correard N, Boyer L, Etain B, Loftus J, Bellivier F, Bougerol T, Courtet P, Gard S, Kahn JP, Passerieux C, Leboyer M, Henry C, Azorin JM; Fondamental Academic Centers of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD) collaborators. Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: results from the FACE-BD cohort. J Affect Disord. 2013 Dec;151(3):1009-15. doi: 10.1016/j.jad.2013.08.028.

Belzeaux R, Boyer L, Mazzola-Pomietto P, Michel P, Correard N, Aubin V, Bellivier F, Bougerol T, Olie E, Courtet P, Etain B, Gard S, Kahn JP, Passerieux C, Leboyer M, Henry C, Azorin JM; French Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders Collaborators. Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients. J Affect Disord. 2015 Sep 15;184:60-6. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.041.

Consoloni JL, M'Bailara K, Perchec C, Aouizerate B, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, Correard N, Courtet P, Dubertret C, Etain B, Gard S, Haffen E, Leboyer M, Llorca PM, Olié E, Polosan M, Roux P, Schwan R, Samalin L, Belzeaux R; Groupe FACE-BD. Trajectories of medication adherence in patients with Bipolar Disorder along 2 years-follow-up. J Affect Disord. 2021 Mar 1;282:812-819. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.192.

Corréard N, Consoloni JL, Raust A, Etain B, Guillot R, Job S, Loftus J, Médecin I, Bougerol T, Polosan M, Fredembach B, Gard S, M'Bailara K, Kahn JP, Roux P, Homassel AS, Carminati M, Matos L, Olié E, Bellivier F, Courtet P, Henry C, Leboyer M, Azorin JM, Belzeaux R; FACE-BD collaborators. Neuropsychological functioning, age, and medication adherence in bipolar disorder. PLoS One. 2017 Sep 5;12(9):e0184313. doi: 10.1371/journal.pone.0184313.

Anomalies cognitives et remédiation cognitive dans le trouble bipolaire



Les déficits cognitifs sont **des éléments de diagnostic des épisodes thymiques survenant dans les troubles bipolaires**. La clinique cognitive de la dépression se caractérise par **une diminution de capacité à penser et à se concentrer, une indécision et un ralentissement psychomoteur**. La clinique cognitive de la manie se manifeste par une distractibilité accrue. Depuis 10 ans, l'intérêt s'est porté **sur les troubles cognitifs dans le trouble bipolaire en période d'euthymie, c'est-à-dire en dehors des épisodes thymiques caractérisés**. En effet, de nombreuses personnes avec un trouble bipolaire et qui n'ont plus de symptomes caractérisés se plaignent de difficultés cognitives. Nous avons montré que ces plaintes augmentent quand des signes dépressifs résiduels sont d'autant plus présents et que les personnes présentent un niveau d'impulsivité important (Roux et al., 2021).

Nous nous sommes surtout intéressés aux performances neuropsychologiques objectives dans les troubles bipolaires, mesurées au travers d'un bilan neuropsychologique exhaustif évaluant plusieurs dimensions cognitives et que nous proposons dans le bilan réalisé dans les Centres Experts Bipolaires de la Fondation Fondamental. Nous avons identifié **4 profils de performances cognitives homogènes**, dont un avec des performances un peu abaissées sur l'ensemble des domaines cognitifs testés et qui représentait 30% des patients (Roux et al., 2017b).

A partir des bilans neuropsychologiques réalisés chez **des personnes euthymiques avec un trouble bipolaire suivies dans les Centres Experts de la Fondation FondaMental**, nous avons pu montrer que cette prévalence était de 15 % selon des critères psychométriques valides pour définir un déficit cognitif cliniquement significatif (Roux et al., 2019). Dans cette étude, les personnes malades qui bénéficiaient d'un traitement antipsychotique étaient celles qui avaient **le plus de risque de présenter un déficit cognitif**, sans cependant un lien de causalité entre le traitement antipsychotique et les difficultés cognitives. Nous avons également montré dans une autre étude portant sur les données des Centres Experts que les traitements antipsychotiques étaient associés dans les troubles bipolaires à une moins bonne métacognition, c'est-à-dire une moins bonne capacité à juger de ses propres performances cognitives (Roux et al., 2021). Mais là encore, aucun lien de causalité entre les traitements antipsychotiques et les difficultés métacognitives ne peut être retenu.

Nous avons également pu établir à partir des données collectées dans les Centre Exeprts des seuils de changement minimal du fonctionnement psychosocial et des performances neuropsychologiques qui devraient faciliter l'interprétation des bilans fonctionnel et neuropsychologique pour le clinicien (Roux et al., 2020).

À partir de données transversales, nous avons validé un modèle montrant que **les signes dépressifs résiduels et la cognition sont deux déterminants indépendants du fonctionnement dans ces troubles** (Roux et al., 2017a). Parmi les différentes dimensions cognitives investiguées, ce sont la mémoire verbale, la fluence verbale et les capacités d'inhibition qui

prédisaient le mieux le fonctionnement. Dans une seconde étude longitudinale portant sur une période de 3 ans, nous avons montré que la cognition prédit le fonctionnement psychosocial un an plus tard, alors que le fonctionnement psychosocial ne prédit pas les performances cognitives ultérieures. Les symptômes dépressifs résiduels affectent simultanément le fonctionnement à chaque mesure (Ehrminger et al., 2019).

L'ensemble de nos résultats souligne l'importance de **prendre en charge les déficits cognitifs dans les troubles bipolaires pour améliorer le pronostic fonctionnel des personnes**. Cette prise en charge passe par un **réajustement des traitements médicamenteux, par une prise en charge des comorbidités somatiques mais aussi parfois par des soins spécifiques comme la remédiation cognitive et fonctionnelle qui est proposée dans certains Centres Experts de la Fondation FondaMental.**

Paul Roux
(Inserm, Univ Versailles Saint-Quentin-En-Yvelines)

RÉFÉRENCES :

Ehrminger M, Brunet-Gouet E, Cannavo A-S, Aouizerate B, Cussac I, Azorin J-M, Bellivier F, Bougerol T, Courtet P, Dubertret C, Etain B, Kahn J-P, Leboyer M, Olie E, Passerieux C, Roux P (2019) Longitudinal relationships between cognition and functioning over 2 years in euthymic patients with bipolar disorder: a cross-lagged panel model approach with the FACE-BD cohort. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 1–8.

Roux P, Brunet-Gouet E, Ehrminger M, Aouizerate B, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, Bougerol T, Courtet P, Dubertret C, Kahn JP, Leboyer M, Olié E, FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Etain B, Passerieux C (2020) Minimum clinically important differences for the Functioning Assessment Short Test and a battery of neuropsychological tests in bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. Epidemiology and Psychiatric Sciences 29, e144.

Roux P, Etain B, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I, Courtet P, Kahn J-P, Leboyer M, M'Bailara K, Payet MP, Olié E, FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Henry C, Passerieux C (2019) Prevalence and determinants of cognitive impairment in the euthymic phase of bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. Psychological Medicine 49, 519–527.

Roux P, Faivre N, Cannavo A-S, Brunet-Gouet E, Passerieux C (2021) Exploring Clinical Correlates of Metacognition in Bipolar Disorders Using Moderation Analyses: The Role of Antipsychotics. Journal of Clinical Medicine 10, 4349.

Roux P, Raust A, Cannavo A-S, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I, Courtet P, Etain B, Gard S, Job S, Kahn J-P, Leboyer M, Olié E, FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Henry C, Passerieux C (2017a) Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 211, 381–387.

Roux P, Raust A, Cannavo AS, Aubin V, Aouizerate B, Azorin J-M, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Cussac I, Courtet P, Etain B, Gard S, Job S, Kahn J-P, Leboyer M, Olie E, Henry C, Passerieux C (2017b) Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the. Bipolar disorders 19, 146–153.

Les outils numériques de la psychoéducation dans le trouble bipolaire



Ces dernières années le développement des technologies numériques dans le domaine de la santé a permis de mettre en œuvre des évaluations et des interventions destinées aux personnes souffrant de troubles psychiatriques. Plusieurs travaux ont prouvé la faisabilité et l'efficacité de **l'utilisation de supports digitaux dans l'évaluation et la prise en charge des malades**.

Plus récemment encore, la réduction des coûts des smartphones ayant une connexion Internet, et l'accroissement consécutif de leur accessibilité, a offert une **nouvelle opportunité de développement d'outils à travers l'utilisation d'applications spécifiques dans le champ de la santé, et plus spécifiquement de la santé mentale**.

Dans ce contexte, l'Institut de Neuroscience de Barcelone, à l'origine du premier guide de psychoéducation dans les troubles bipolaires, a développé l'application « SIMPLe », permettant d'évaluer et d'enregistrer les symptômes d'un sujet pour délivrer une psychoéducation personnalisée. L'application SIMPLe de développement récent a fait l'objet **d'un travail multidisciplinaire entre professionnels de santé (psychiatres, psychologues), patients, ingénieurs en logiciels et graphistes**, puis l'application a été testée à la fois par des médecins et des patients. Une étude d'acceptabilité de l'application SIMPLe a montré sa facilité d'utilisation et **un niveau de satisfaction élevé des patients**. En termes d'efficacité, **une étude a mis en évidence son intérêt sur l'amélioration des rythmes biologiques favorisant ainsi la réduction du risque de rechute et l'amélioration du fonctionnement psychosocial et de la qualité de vie** des patients souffrant d'un trouble bipolaire en phase de rémission. Cette application a été traduite et adaptée en français dans le cadre d'un partenariat avec l'Institut de Neuroscience de Barcelone.

Plusieurs projets de recherche sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une telle application. Une première étude, pour laquelle près de 100 patients ont déjà été inclus, vise à comparer son efficacité avec un programme de psychoéducation en groupe présentiel. Un second projet intègre cette application dans un dispositif de soins plus global visant à accompagner des patients souffrant d'un trouble bipolaire stabilisé par l'intermédiaire d'une infirmière référente. Enfin, d'autres travaux sont également en cours pour évaluer **les bénéfices d'interventions connectées ou d'applications dans la prise en charge des troubles dépressifs majeurs.**

Afin d'améliorer la visibilité de ces différents travaux, **un site internet de présentation de l'application ainsi que des programmes de recherche** a été créé en 2021. Ce site permet également de répondre à un grand nombre de questions autour des troubles bipolaires (https://www.simple-bipolaire.fr).

Ludovic Samalin
(CNRS – Université Clermont Auvergne)

SIMPLe+

RÉFÉRENCES

Patoz MC, Hidalgo-Mazzei D, Pereira B, Blanc O, de Chazeron I, Murru A, Verdolini N, Pacchiarotti I, Vieta E, Llorca PM, Samalin L. Patients' adherence to smartphone apps in the management of bipolar disorder: a systematic review. Int J Bipolar Disord. 2021 Jun 3;9(1):19.

Patoz MC, Hidalgo-Mazzei D, Blanc O, Verdolini N, Pacchiarotti I, Murru A, Zukerwar L, Vieta E, Llorca PM, Samalin L. Patient and physician perspectives of a smartphone application for depression: a qualitative study. BMC Psychiatry. 2021 Jan 29;21(1):65.

Bonnín CDM, Solé B, Reinares M, García-Estela A, Samalin L, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E, Hidalgo-Mazzei D. Does cognitive impairment in bipolar disorder impact on a SIMPLe app use? J Affect Disord. 2021 Mar 1;282:488-494.

Bührmann L, Schuurmans J, Ruwaard J, Fleuren M, Etzelmüller A, Piera-Jiménez J, Finch T, Rapley T, Potthoff S, Aouizerate B, Batterham PJ, Calear A, Christensen H, Pedersen CD, Ebert DD, Van der Eycken E, Fanaj N, van Genugten C, Hanssen D, Hegerl U, Hug J, Kleiboer A, Mathiasen K, May C, Mustafa S, Oehler C, Cerga-Pashoja A, Pope C, Qirjako G, Rosmalen J, Sacco Y, Samalin L, Skjøth MM, Tarp K, Titzler I, Zanalda E, Zbukvic I, Smit JH, Riper H, Vis C; ImpleMentAll consortium. Tailored implementation of internet-based cognitive behavioural therapy in the multinational context of the ImpleMentAll project: a study protocol for a stepped wedge cluster randomized trial. Trials. 2020 Oct 28;21(1):893.

Hidalgo-Mazzei D, Reinares M, Mateu A, Nikolova VL, Bonnin CM, Samalin L, Garcia-Estela A, Perez-Sola V, Young AH, Strejilevich S, Vieta E, Colom F. OpenSIMPLe: A real-world implementation feasibility study of a smartphone-based psychoeducation programme for bipolar disorder. J Affect Disord. 2018 Dec;241:436-45.

Neuroimagerie, Psychoéducation et Neurofeedback



Le développement croissant des techniques d'IRM cérébrale permet d'étudier plus précisément **les anomalies de la morphologie et du fonctionnement cérébral pouvant être liées au trouble bipolaire** et d'évaluer la plasticité cérébrale potentiellement induite par **différentes interventions thérapeutiques**.

Nos travaux, en collaboration avec les centres experts de la Fondation FondaMental, ont montré que le trouble bipolaire se caractérisait au niveau neurofonctionnel, non seulement par une altération du fonctionnement des régions impliquées dans **la régulation émotionnelle** (fronto-limbiques), mais également par une **connectivité cérébrale anormalement élevée** entre les régions de contrôle cognitif et les régions de monitoring internes (Favre et al., 2014, 2015). De plus, au niveau neuroanatomique, nos travaux récents suggèrent une **atteinte de la microstructure des grands faisceaux** de substances blanches reliant ces régions (Favre et al., 2019). Ces travaux soulignent que les troubles cognitifs et émotionnels exprimés par les patients avec un trouble bipolaire pourraient avoir un corrélat cérébral, observable avec l'IRM. Actuellement, nous cherchons à évaluer si l'imagerie cérébrale associée à des méthodes d'apprentissage automatique pourraient **améliorer le diagnostic du trouble bipolaire** (Claude et al., 2020).

En parallèle, nous évaluons si des interventions thérapeutiques structurées et spécifiques permettent de réduire ces perturbations du fonctionnement neurocognitif et induire une neuroplasticité à long terme. Nous avons mis en évidence qu'à la suite d'un **programme de psychoéducation de 12 semaines, l'amélioration clinique observée chez les patients était associée à une modulation de l'activité des régions cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle** (Favre et al., 2013), ainsi qu'à une modification de la microstructure du faisceau de substance blanche reliant ces régions (Favre et al., 2016). Ainsi, les déficits de régulation émotionnelle et de contrôle cognitif chez les patients pourraient être améliorés à la suite d'une intervention psychoéducative dont les effets bénéfiques seraient sous-tendus par une **restauration neuro-fonctionnelle et une réorganisation neuro-anatomique des régions cérébrales fronto-limbiques.**

Récemment, des techniques de modulation cérébrale non invasives, telles que le **Neurofeedback en IRM fonctionnel**, ont montré leur intérêt dans la prise en charge des troubles neuropsychiatriques. Nous avons démontré le potentiel de cette technique sur le traitement de différents symptômes psychiatriques, avec un **effet particulièrement prometteur sur les symptômes dépressifs et anxieux** (Pindi et al., 2022). En collaboration avec les Centres Experts de Créteil, Bordeaux et Grenoble, nous menons actuellement un projet hospitalier de recherche clinique visant **à développer et évaluer le potentiel de l'entraînement au neurofeedback avec l'IRM fonctionnelle en temps réel pour l'amélioration de la régulation émotionnelle et le traitement de symptômes dépressifs résiduels dans le trouble bipolaire.**

Pauline Favre
(Inserm, Univ Paris Est Créteil- Neurospin, CEA Paris-Saclay)

RÉFÉRENCES :

Claude, L.A., Houenou, J., Duchesnay, E. & Favre, P. (2020). Will machine learning applied to neuroimaging in bipolar disorder help the clinician? A critical review and perspective. Bipolar Disorders, 22(4), 334-355.

Favre, P., Pauling, M., Stout, J., Hozer, F., Sarrazin, S., Abé, C., Alda, M., Alloza, C., Alonso-Lana, S., Andreassen, O.A., Baune, B.T., [...], Leboyer, M., Mangin, J-F, Henry, C., Duchesnay, E. & Houenou, J. (2019). Widespread white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder: evidence from mega-and meta-analyses across 3033 individuals. Neuropsychopharmacology, 44(13), 2285-2293.

Favre, P., Houenou, J., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. (2016). White-matter plasticity induced by psychoeducation in bipolar patients: A controlled diffusion tensor imaging study. Psychotherapy and Psychosomatics, 85, 58-60.

Favre, P., Polosan, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Baciu, M. (2015). Cerebral correlates of emotional conflict processing in euthymic bipolar patients: A functional MRI connectivity study. PLoS ONE, 10 (8), e0134961.

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., Bougerol, T. & Polosan, M. (2014). FMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. Journal of affective disorders, 165, 182-189.

Favre, P., Baciu, M., Pichat, C., De Pourtalès, M.A., Fredembach, B., Garçon, S., Bougerol, T. & Polosan, M. (2013). Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging, 214(3), 285-295.

Pindi, P., Houenou, J., Piguet, C. & Favre, P. (2022). Real-time fMRI neurofeedback as a new treatment for psychiatric disorders: A meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 119, 110605.

fondation
fondamental

www.fondation-fondamental.org - 01 49 81 31 55

Fondation FondaMental
Hôpital Albert Chenevier
40, rue de Mesly - 94010 Créteil Cedex



@FondationFondaMental



@FondaMental_Psy



@fondationfondamental



@Fondation FondaMental