

Troubles bipolaires : les progrès de la recherche

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

Édito



Marion Leboyer

Directeur de la Fondation FondaMental
Université Paris Est Créteil, AP-HP,
Inserm, Centre Expert Troubles
Bipolaires FondaMental, CHU Henri
Mondor, Créteil

Avec plus d'un français sur 5 concerné, les maladies mentales sont un immense enjeu de santé publique. Parmi ceux-ci, 1,6 millions sont atteints de troubles bipolaires.

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

Alors que ces découvertes confirment la possibilité d'innover en psychiatrie, elles ont été obtenues dans un contexte difficile. En effet, en France, la recherche en psychiatrie demeure le parent pauvre de la médecine et n'est ni vraiment reconnue, ni assez soutenue.

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 des Centres Experts Troubles Bipolaires et dans la coordination des équipes de soins et de recherche. 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. Ainsi, plus de 4000 patients 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 de lien renforcé entre académiques et associations de patients a considérablement stimulé la recherche en psychiatrie et a permis l'émergence d'une présence française forte à l'international.

A l'occasion de la Journée Mondiale des Troubles Bipolaires 2021, la Fondation FondaMental fait le bilan des publications de recherche issues des Centres Experts Troubles Bipolaires et des équipes pluridisciplinaires avec lesquelles ils collaborent et tient à rappeler que les maladies mentales ne sont pas une fatalité. En effet, l'innovation et les progrès de la recherche scientifique permettent une nouvelle lecture des maladies psychiatriques et ouvrent la voie à l'élaboration de traitements porteurs d'espoir pour les malades et leurs proches.

La Fondation FondaMental et les Centres Experts Troubles Bipolaires

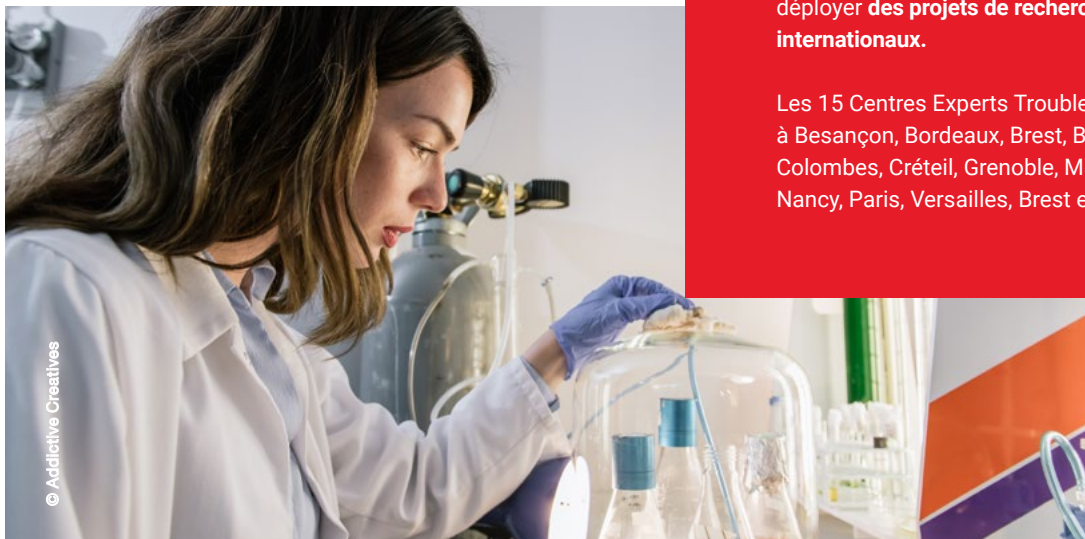
fondation fondamental

La Fondation FondaMental est dédiée à la lutte contre les maladies mentales.

Elle a pour vocation d'innover en matière de diagnostic, de soins et de traitements afin de donner espoir aux malades et à leurs familles. Elle a également pour mission de contribuer à briser les préjugés.

La Fondation FondaMental a pour ambition de mieux caractériser les différentes formes de maladies 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.



© Addictive Creatives

Les Centres Experts Troubles Bipolaires FondaMental

Les 15 Centres Experts Troubles Bipolaires permettent à chaque personne adressée par son médecin généraliste ou son psychiatre, d'obtenir un bilan standardisé et exhaustif de son trouble psychiatrique, de son état somatique (clinique et biologique) et de son état cognitif. 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** qui servent de support sur le plan du soin à **un suivi au long cours** de la personne et sur le plan de la recherche à l'analyse de données originales issues des cohortes observationnelles permettant de faire des études épidémiologiques (comorbidités somatiques, facteurs de risque), médico-économiques, de santé publique, d'identification de biomarqueurs, mais aussi de déployer **des projets de recherche nationaux et internationaux**.

Les 15 Centres Experts Troubles Bipolaires se situent à Besançon, Bordeaux, Brest, Bron, Clermont-Ferrand, Colombes, Créteil, Grenoble, Marseille, Montpellier, Nancy, Paris, Versailles, Brest et Lyon.

Sommaire

Identifier des marqueurs diagnostiques et pronostiques 05

- Pr Bruno Etain : sommeil, rythmes circadiens et troubles bipolaires 06
- Ophélie Godin : comorbidités médicales et facteurs pronostiques 07
- Dr Stéphane Jamain : facteurs de vulnérabilité génétique 08
- Dr Ryad Tamouza : terrain immuno-génétique, sensibilité aux infections et aux maladies auto-immunes 09
- Dr Raoul Belzeaux : l'adhésion aux traitements chez les personnes souffrant de troubles bipolaires 11

Les stratégies thérapeutiques 12

- Dr Charles Laidi : Centres Experts Troubles Bipolaires, un dispositif innovant et spécialisé qui améliore le pronostic 13
- Pr Frank Bellivier : comprendre les mécanismes d'action du lithium 14
- Pr Philippe Courtet et Pr Emilie Olié : prévenir le risque suicidaire dans les troubles bipolaires 15
- Dr Paul Roux : difficultés cognitives et remédiation cognitive 16
- Dr Pauline Favre : neuroimagerie, psychoéducation et neurofeedback 18
- Dr Ludovic Samalin : les outils numériques de la psychoéducation 19



© Addictive Creatives



Identifier des marqueurs diagnostiques et pronostiques

© Victor Torres

Sommeil, rythmes circadiens et troubles bipolaires



Pr Bruno Etain

Université de Paris, AP-HP, Inserm
Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental,
CHU Lariboisière, Paris



L'étude du sommeil et des rythmes circadiens (rythmes veille et activité par période de 24 heures) dans les troubles bipolaires est un domaine de recherche relativement récent qui utilise des questionnaires ou l'actigraphie pour caractériser ces anomalies potentielles chez les malades, ainsi que leurs déterminants et leurs 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. Ces anomalies seraient déterminées par certains gènes de l'horloge biologique. Les personnes atteintes de

troubles bipolaires ayant un sommeil de moins bonne qualité ou des rythmes plus irréguliers présentent une moins bonne santé métabolique et cardiovasculaire, plus de risque de syndrome d'apnées du sommeil et plus d'instabilité émotionnelle. Par ailleurs, la consommation quotidienne d'alcool, de café ou de tabac, même à des niveaux faibles, suffit à détériorer le sommeil chez les malades.

Le sommeil et les rythmes constituent donc des cibles d'actions thérapeutiques et psychoéducatives qui permettraient d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des personnes souffrant de troubles bipolaires.



Publications majeures

Gross G, Maruani J, Vorspan F, Benard V, Benizri C, Brochard H, Geoffroy PA, Kahn JP, Yelm S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Association between coffee, tobacco, and alcohol daily consumption and sleep/wake cycle: an actigraphy study in euthymic patients with bipolar disorders. *Chronobiol Int.* 2020 May;37(5):712-722. doi: 10.1080/07420528.2020.1725542. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32048536.

Krane-Gartiser K, Scott J, Nevoret C, Benard V, Benizri C, Brochard H, Geoffroy PA, Katsahian S, Maruani J, Yelm S, Leboyer M, Bellivier F, Etain B. Which actigraphic variables optimally characterize the sleep-wake cycle of individuals with bipolar disorders? *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Mar;139(3):269-279. doi: 10.1111/acps.13003. PMID: 30689212.

Etain B, Godin O, Boudebasse C, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, Bougerol T, Courtet P, Gard S, Kahn JP, Passerieux C; FACE-BD collaborators, Leboyer M, Henry C. Sleep quality and emotional reactivity cluster in bipolar disorders and impact on functioning. *Eur Psychiatry.* 2017 Sep;45:190-197. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.06.013. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28957786.

Godin O, Henry C, Leboyer M, Azorin JM, Aubin V, Bellivier F, Polosan M, Courtet P, Gard S, Kahn JP, Loftus J, Passerieux C, Costagliola D, Etain B. Sleep quality, chronotype and metabolic syndrome components in bipolar disorders during the remission period: Results from the FACE-BD cohort. *Chronobiol Int.* 2017;34(8):1114-1124. doi: 10.1080/07420528.2017.1332071. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28910540.

Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebasse C, Dumaine A, Mathieu F, Gombert A, Ledudal K, Gard S, Kahn JP, Henry C, Boland A, Zelenika D, Lechner D, Lathrop M, Leboyer M, Bellivier F. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int.* 2014 Aug;31(7):807-14. doi: 10.3109/07420528.2014.906445. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24716566.

Comorbidités médicales et facteurs pronostiques



Ophélie Godin

Université Paris Est Créteil, Inserm



Les conséquences des maladies psychiatriques peuvent être dramatiques : **des études ont montré que l'espérance de vie des individus atteints de troubles psychiatriques sévères était diminuée de 15 ans en moyenne par rapport à la population générale.**

Cette surmortalité est avant tout attribuable à des causes dites naturelles, en particulier les maladies cardiovasculaires et les cancers. Cependant, la prévalence de ces maladies somatiques, leurs facteurs de risque, origines et conséquences étaient encore mal connus avant nos travaux. A partir des données des personnes suivies dans les Centres Experts de la Fondation FondaMental, nous avons pu mettre en

évidence l'importance des comorbidités somatiques, en particulier le syndrome métabolique (Godin et al, 2014, 2015, 2020) ou encore la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) (Godin et al., 2021). Ces comorbidités somatiques sont deux fois plus présentes dans les maladies psychiatriques comparées à la population générale et aussi insuffisamment dépistées et traitées. Par ailleurs, le suivi des individus au sein des Centres Experts a permis de montrer que ces comorbidités n'ont pas qu'un impact sur la santé physique des individus mais sont également associées à un risque de rechute plus important au cours du suivi (Godin et al. 2018), ainsi qu'à une altération cognitive et fonctionnelle (Godin et al. 2020).

L'ensemble de nos résultats souligne **l'importance de prendre en charge les comorbidités somatiques dans les maladies psychiatriques afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.** Cette prise en charge passe par un dépistage et une surveillance étroite et systématique des maladies cardio-métaboliques et une meilleure interaction entre les différents acteurs du soin.



Publications majeures

Non-alcoholic fatty liver disease in a sample of individuals with bipolar disorders: results from the FACE-BD cohort. *Acta Psychiatrica Scand.* Godin O et al. 2021

Prevalence of Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Cohort of Individuals With Treatment-Resistant Depression: Results From the FACE-DR Study. *J Clin Psy.* Godin O et al. 2019 Oct 15;80(6).

Metabolic syndrome and illness severity predict relapse at one-year follow-up in schizophrenia: the FACE-SZ cohort. *J Clin Psy.* Godin O et al. 2018 Sep 18;79(6).

Predictor of rapid high weight gain in schizophrenia. Longitudinal analysis from the French FACE-SZ cohort. *J Psy Res.* Godin O et al. 2017

Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1-2):388-94.

Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry.* 2014 Oct;75(10):1078-85

Facteurs de vulnérabilité génétique



Dr Stéphane Jamain

Université Paris Est Créteil, Inserm



Nous savons depuis longtemps que les gènes jouent un rôle majeur dans le **risque de développer un trouble bipolaire**. Nos travaux 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 en particulier celles 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 **avec la schizophrénie un socle de vulnérabilité**.

Nous avons également **participé 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.



Publications majeures

Troudet R, All WBH, Bacq-Dalan D, Rossum IWW, Boland-Auge A, Battali 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, Boilegantier 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, Matthiesen M, Prlebe 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, Chevallier 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



Dr Ryad Tamouza

Université Paris Est Créteil, AP-HP, Inserm



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 innées et adaptatives. 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 entre 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 accrue aux infections.

Le criblage immunogénétique des réponses immunes innées nous a permis d'identifier des associations entre des polymorphismes localisés dans des familles de gènes codant pour des molécules essentielles à la reconnaissance des pathogènes, 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).

Par ailleurs, dans deux études consécutives, nous avons pu :

- identifier un effet additif entre un polymorphisme fonctionnellement important du gène TLR-2 et des antécédents de traumatismes infantiles sur la survenue des formes précoces des troubles bipolaires (Oliveira et al, 2015),
- montrer une interaction entre un autre polymorphisme du gène TLR-2 et l'infection par le parasite *Toxoplasma Gondii* allant dans le sens de l'augmentation du risque de développer un trouble bipolaire (Oliveira et al, 2016).
- démontrer que des variants du gène codant pour la protéine inflammatoire C-réactive étaient associés au développement de complications auto-immunes et de cycles rapides, critère de sévérité, chez les patients souffrant de troubles bipolaires (Boukouaci et al, 2018).

Cette étape d'exploration de la réponse immunitaire innée a permis, **d'une part 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, et d'autre part d'explorer certains mécanismes qui en sont à l'origine.**

Sur le plan de la réponse immunitaire adaptative, nous nous sommes focalisés sur le polymorphisme du système HLA (human leukocyte antigens), qui non seulement constitue un pont fonctionnel entre réponses immunes innées et adaptatives, mais qui est aussi 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 haplotypes HLA ancestraux pro-inflammatoires étaient associés à des formes cliniques sévères des troubles bipolaires⁽¹⁾.

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 (hits), la première, génératrice d'inflammation chronique avec des complications de type, entre autres, auto-immuns, et la seconde consistant à amplifier cette

inflammation avec cette fois le risque de développer des formes cliniquement sévères. D'autres aspects du trouble bipolaire, tel que le contrôle immunogénétique de la réponse aux traitements, sont en cours d'analyse. 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.



Publications majeures

(1) 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.

(1) Tamouza R, Oliveira J, Etain B, Bengoufa D, Hamdani N, Manier C, Mariaselvam C, Sundaresh A, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Krishnamoorthy R, Charron D, Leboyer M. HLA genetics in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Nov;138(5):464-471. doi: 10.1111/acps.12912.

Boukouaci W, Oliveira J, Etain B, Bennabi M, Mariaselvam C, Hamdani N, Manier C, Bengoufa D, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Charron D, Krishnamoorthy R, Leboyer M, Tamouza R. Association between CRP genetic diversity and bipolar disorder comorbid complications. *Int J Bipolar Disord*. 2018 Jan 20;6(1):4. doi: 10.1186/s40345-017-0109-1.

Oliveira J, Kazma R, Le Floch E, Bennabi M, Hamdani N, Bengoufa D, Dahoun M, Manier C, Bellivier F, Krishnamoorthy R, Deleuze JF, Yolken R, Leboyer M, Tamouza R. *Toxoplasma gondii* exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder: a gene-environment interaction study. *Int J Bipolar Disord*. 2018 Dec;4(1):11. doi: 10.1186/s40345-018-0052-8.

Oliveira J, Etain B, Lajnef M, Hamdani N, Bennabi M, Bengoufa D, Sundaresh A, Chaabane AB, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Charron D, Krishnamoorthy R, Leboyer M, Tamouza R. Combined effect of TLR2 gene polymorphism and early life stress on the age at onset of bipolar disorders. *PLoS One*. 2015 Mar 19;10(3):e0119702. doi: 10.1371/journal.pone.0119702.

Oliveira J, Busson M, Etain B, Jamal S, Hamdani N, Boukouaci W, Amokrane K, Bennabi M, Le Guen E, Dargél AA, Houenou J, Ivanova R, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Charron D, Krishnamoorthy R, Vervolte L, Leboyer M, Tamouza R. Polymorphism of Toll-like receptor 4 gene in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152-154:395-402. doi: 10.1016/j.jad.2013.09.043.

Oliveira J, Hamdani N, Etain B, Bennabi M, Boukouaci W, Amokrane K, Fortier C, Marzais F, Bengoufa D, Bellivier F, Henry C, Kahn JP, Charron D, Krishnamoorthy R, Leboyer M, Tamouza R. Genetic association between a 'standing' variant of NOD2 and bipolar disorder. *Immunobiology*. 2014 Oct;219(10):766-71. doi: 10.1016/j.imbio.2014.06.003.

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



Dr Raoul Belzeaux

AP-HM, Inserm, CNRS Aix-Marseille



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.**

A 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 de l'observance (Belzeaux et al., 2013).

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 viennent affaiblir la capacité 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.**



Publications majeures

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, Ollé 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'Ballara 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, Ollé 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.

Correard N, Consoloni JL, Raust A, Etain B, Guillot R, Job S, Loftus J, Médecin I, Bougerol T, Polosan M, Fredembach B, Gard S, M'Ballara K, Kahn JP, Roux P, Homassel AS, Carminati M, Matos L, Ollé 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.

A photograph of a woman with dark curly hair, wearing glasses and a white lab coat, sitting at a desk in a laboratory. She is wearing blue gloves and writing in a notebook with a black pen. A microscope is visible on the desk to her right. The background is a blurred laboratory environment.

Les stratégies thérapeutiques

© Layla Bird

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



Dr Charles Laidi

Université Paris Est Créteil, AP-HP, Inserm,
Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental,
CHU Henri Mondor, Créteil



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 diagnostique et thérapeutique. Elles 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. Ceci a pour conséquence **d'améliorer la qualité de vie des patients** et de réduire significativement le coût de la maladie (Laidi et al. *en préparation*). Ces études permettent également de démontrer qu'une organisation des soins spécialisée améliore le pronostic des personnes souffrant de troubles bipolaires. 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**. La diminution du coût lié aux hospitalisations pourrait permettre de **financer d'autres types de prise en charge comme des psychothérapies individuelles, des groupes de psychoéducation ainsi qu'un accompagnement renforcé des patients en ambulatoire**.



Publications de l'équipe

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.

Comprendre les mécanismes d'action du lithium



Pr Frank Bellivier

Université de Paris, AP-HP, Inserm,
Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental,
CHU Lariboisière, Paris



Pour l'ensemble des psychotropes (antidépresseurs, anticonvulsivants, 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.** Un bon exemple de ce type de recherche est constitué par le projet R-LiNK (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 et d'actimétrie. Cette exploration peut également être faite à l'aide d'une nouvelle technique d'imagerie capable de mesurer la distribution cérébrale du lithium. **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.**



Prévenir le risque suicidaire dans les troubles bipolaires



© Tijana Feteman

Pr Philippe Courtet

CHU de Montpellier, Inserm/CNRS, Université Montpellier, Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental



Le trouble bipolaire est une pathologie fortement associée au risque suicidaire. Généralement, lors de phase dépressive, il n'est pas rare de



Pr Emilie Olié

CHU de Montpellier, Inserm/CNRS, Université Montpellier, Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental

présenter des idées de suicide voire de réaliser une tentative de suicide. **S'il est clairement établi qu'une prise en charge médicamenteuse adéquate du trouble**

bipolaire diminue la mortalité suicidaire à long terme, le repérage et la prise en charge spécifiques des personnes à risque sont également essentiels. L'un des objectifs de la recherche est de parvenir à **identifier avec précision les facteurs de risque associés au geste suicidaire. Le suicide n'est pas une fatalité !**

Ainsi, il est nécessaire d'évaluer systématiquement si des idées de suicide de la personne sont présentes ; il s'agit en effet d'un élément important de la prévention du suicide. Notre équipe a mené plusieurs études au sein du réseau des Centres Experts Bipolaire FondaMental afin **de mettre en évidence le rôle de certaines dimensions cliniques pouvant participer au risque suicidaire :**

- l'anhédonie (perte de plaisir et de motivation),
- l'instabilité émotionnelle,
- la dépendance tabagique.

Bien que non suffisants pour repérer les personnes à risque, ces éléments peuvent cependant être évalués pour **personnaliser la prise en charge.** Nous avons aussi montré que le fait de présenter des idées de suicide en phase dépressive devait être pris en compte : les idées de suicide signent la sévérité de l'épisode dépressif et leur présence prédit un moins bon rétablissement à un an.

Ces travaux soulignent l'importance d'adapter les traitements médicamenteux et de cibler spécifiquement les idées de suicide **à l'aide de techniques psychothérapeutiques ou pharmacologiques disponibles, afin d'améliorer la prise en charge des personnes et de permettre une meilleure prévention des risques.**



Publications majeures

Affect lability predicts occurrence of suicidal ideation in bipolar patients: a two-year prospective study. Ducasse D, Jaussent I, Guillaume S, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Etain B, Gard S, Henry C, Kahn JP, Leboyer M, Loftus J, Passerieux C; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Olié E, Courtet P. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 May;135(5):460-469. doi: 10.1111/acps.12710

Increased risk of suicide attempt in bipolar patients with severe tobacco dependence. Ducasse D, Jaussent I, Guillaume S, Azorin JM, Bellivier F, Belzeaux R, Bougerol T, Etain B, Gard S, Henry C, Kahn JP, Leboyer M, Loftus J, Passerieux C, Courtet PH, Olié E; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators. *J Affect Disord.* 2015 Sep 1;183:113-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.038.

Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: A 3-year prospective study. Ducasse D, Dubois J, Jaussent I, Azorin JM, Etain B, Gard S, Henry C, Bougerol T, Kahn JP, Aubin V, Bellivier F, Belzeaux R, Dubertret C, Dubreucq J, Llorca PM, Loftus J, Passerieux C, Polosan M, Samalin L, Leboyer M, Yrondi A, Bennabi D, Haffen E, Maruani J, Allauze E, Camus V, D'Amato T, Doumy O, Holtzmann J, Lançon C, Mollere F, Moirand R, Richieri RM, Horn M, Schmitt L, Stephan F, Genty JB, Valva G, Walter M, El-Hage W, Aouizerate B, Olié E, Courtet P. *Depress Anxiety.* 2021 Jan;38(1):17-27.

Characterization of depressed bipolar patients with current suicidal ideation. Nobile B, Dubois J, Aouizerate B, Aubin V, Loftus J, Bellivier F, Belzeaux R, Dubertret C, Gard S, Haffen E, Schwan R, Llorca PM, Passerieux C, Roux P, Polosan M, Etain B, Leboyer M; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Bipolar Disorders (FACE-BD) Collaborators, Courtet P, Olié E. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021 Mar;55(3):289-304.

Difficultés cognitives et remédiation cognitive



Dr Paul Roux

Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental, CH Versailles, Université de Versailles Saint-Quentin-En-Yvelines, INSERM CESP / UMR 1018



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**.

S'il était bien connu que les plaintes cognitives persistaient pour la plupart des patients euthymiques, la prévalence des déficits cognitifs était encore mal connue dans ce trouble avant nos travaux. A partir des bilans neuropsychologiques réalisés chez **476 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 qu'il fût possible cependant d'établir un lien de causalité entre le traitement antipsychotique et les difficultés cognitives.

Nous avons également essayé de réduire l'hétérogénéité cognitive dans les troubles bipolaires en caractérisant des regroupements en clusters de performance neuropsychologique chez **258 personnes euthymiques avec un trouble bipolaire suivies dans les Centres Experts 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).

Nous avons également cherché à établir les différences minimales cliniquement importantes dans le fonctionnement et la cognition sur une cohorte **de 570 personnes avec un trouble bipolaire suivies pendant deux ans**. Nous avons ainsi pu établir 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). Nos résultats devraient également faciliter pour le chercheur le calcul du nombre de patients nécessaires pour concevoir des essais interventionnels de remédiation cognitive et fonctionnelle.

Dans une étude transversale portant sur **241 personnes avec un trouble bipolaire en phase d'euthymie**, nous avons utilisé la modélisation par équations structurales et 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 **272 personnes avec un trouble bipolaire restées euthymiques lors des trois temps de mesure à un an d'intervalle**, nous avons testé si les liens qui relient dépression résiduelle, cognition et fonctionnement dans le trouble bipolaire

étaient compatibles avec une relation causale entre cognition et fonctionnement. Pour cela, nous avons utilisé une modélisation par équations structurales avec effets croisés-décalés. Nos résultats sont en faveur d'un modèle causal dans lequel la cognition prédit (modérément) 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 rééducation cognitive et fonctionnelle qui est proposée dans certains Centres Experts de la Fondation FondaMental.**



Publications majeures

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, Ollé 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, Ollé 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'Ballara K, Payet MP, Ollé 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, 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, Ollé 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, Ollé E, Henry C, Passerieux C (2017b) Cognitive profiles in euthymic patients with bipolar disorders: results from the. *Bipolar disorders* 19, 146-153.



© Hernandez & Sorokina

Neuroimagerie, psychoéducation et neurofeedback



Dr Pauline Favre

Université Paris Est Créteil, Inserm, CEA



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

Dans une étude réalisée avec le Centre Expert de la Fondation FondaMental de Grenoble, nous avons 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-lobiques), 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). Nous avons également mis en évidence

qu'après 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, Houenou et al., 2016).

Ce travail a permis de montrer que **les déficits de régulation émotionnelle et de contrôle cognitif caractérisant le trouble bipolaire pouvaient être modulés à la suite d'une intervention psychoéducative dont les effets bénéfiques seraient sous-tendus par une restauration neurofonctionnelle et une réorganisation neuro-anatomique des régions cérébrales fronto-lobiques**.

En collaboration avec les Centres Experts de Créteil, Bordeaux et Grenoble, nous travaillons depuis peu sur **un projet 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**.



Publications majeures

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-lobic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214(3), 285-295.

Les outils numériques de la psychoéducation



Dr Ludovic Samalin

Université Clermont Auvergne, CNRS,
Centre Expert Troubles Bipolaires FondaMental, CHU
Clermont Ferrand



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 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, ont 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.**

Ces dernières années, nombre d'applications smartphones ont été développées dans le domaine de la santé mentale.

Dans ce contexte, l'Institut de Neurosciences 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 Neurosciences de Barcelone.

Plusieurs projets de recherche sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une telle application, notamment en comparaison à un programme de psychoéducation en groupe présentiel. 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.**



Publications majeures

Patoz MC, Hidalgo-Mazzel 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.

Bonnin CDM, Solé B, Reinares M, García-Estela A, Samalin L, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E, Hidalgo-Mazzel 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, Plera-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, Zanaida 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-Mazzel D, Reinares M, Mateu A, Nikolova VL, Bonnín 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.

Dhainaut JF, Huot L, Bouchara Pomar V, Dubray C, Augé P, Barthélémy P, Belghiti J, Bureau S, Cassagnes J, Deblols S, DiPalma M, Dorsay D, Duchossoy L, Durand-Salmon F, Escudier T, Fiorini M, Franc S, Gelpi O, Laporte S, Lavallée E, Lethiec F, Meunier JP, Peyrat O, Samalin L, Vicaut E, de Saint-Exupéry E, Bouley A. Using connected objects in clinical research. *Thérapie*. 2018 Feb;73(1):53-62.

fondation fondamental

Pour nous contacter

www.fondation-fondamental.org

01 49 81 31 55

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



@FondationFondaMental



@FondaMental_Psy



Fondation FondaMental

Pour nous soutenir

<https://don.fondation-fondamental.org/>