

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11 avril 2025

Par Mme Nottet Mathilde

**Innovations diagnostiques et thérapeutiques dans les
troubles bipolaires : vers une psychiatrie de précision**

Membres du jury :

Président : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Armentières

Directeur de thèse : Monsieur Thierry DINE
Professeur de Pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Mme Sylvie GUEUDRE
Docteur en pharmacie à Valenciennes

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mm	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mm	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mm	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mm	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mm	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mm	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mm	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mm	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mm	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mm	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mm	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mm	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mm	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mm	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mm	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERTAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mm	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mm	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique	81
Mm	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mm	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mm	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mm	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie	81
Mm	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mm	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie	80
Mm	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie	81
Mm	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	

M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Versio n	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Mr Bernard Gressier, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, et pour la formation délivrée au cours de mes études.

Je remercie également Mr Thierry Dine, mon directeur de thèse, pour son encadrement, ses précieux conseils et son regard bienveillant tout au long de mon travail.

Un immense merci à Sylvie Gueudre, qui m'a accueillie dans son officine pour apprendre le métier et m'a transmis son savoir-faire avec beaucoup de pédagogie. Merci également de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Votre présence à mes côtés pour cette étape importante était significative pour moi.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude aux tuteurs de stage et d'alternance que j'ai croisé sur mon chemin dans l'industrie pharmaceutique, notamment à Sophie Wavrin et Aurélie Lavernhe. Votre bienveillance et votre rigueur ont grandement contribué à mon évolution professionnelle.

Je n'oublie pas Valérie Pierron, qui m'a donné la chance de pouvoir travailler dans son officine, aux côtés de qui j'ai beaucoup appris. Sa rigueur et son dynamisme m'ont beaucoup inspiré.

Merci à mes parents, à mes sœurs, Charlotte et Clémence, et à ma cousine Agathe, pour leur amour sans faille et leur soutien. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez donné la force d'avancer.

A mes grands-parents, merci pour votre présence rassurante et vos encouragements tout au long de mes études.

Un grand merci à mes amies de la fac, mes « zezettes », Laure, Chloé et Emma, qui ont été mes alliées tout au long des études. Merci pour ces moments de fou rire, de révisions, et tous ces moments partagés en dehors de la faculté qui ont rendu ces années si mémorables.

Merci à Aude, ma meilleure amie, de m'avoir soutenue dès le lycée et d'avoir été mon binôme en PACES. Tu as été mon pilier et ma réussite est en grande partie grâce à toi.

A mes amis de master et à Charlotte, merci pour tous les moments de rire et les moments de travail à la bibliothèque, votre présence et votre soutien a été une réelle motivation pour moi.

Merci à Hugo, pour ta présence et ton soutien tout au long de la rédaction de ma thèse. Merci d'avoir été là dans les moments de doute comme dans les moments de joie, ton amour m'a portée et m'a motivée à donner le meilleur de moi-même.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai croisées et avec qui j'ai pu échanger lors de mes études ou de mes expériences professionnelles, et qui m'ont enrichie, inspirée ou aider à avancer. Chacun a contribué à façonner mon chemin et je vous en suis profondément reconnaissante.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
--------------------	---

LISTE DES ABREVIATIONS	2
------------------------------	---

PARTIE I : LES TROUBLES BIPOLAIRES 3

1- INTRODUCTION	3
------------------------------	----------

1.1. DEFINITION DE LA SANTE MENTALE ET DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES.	3
--	---

1.2. HISTOIRE	4
---------------------	---

1.3. EPIDEMIOLOGIE	4
--------------------------	---

2- FACTEURS DE RISQUE.....	5
-----------------------------------	----------

3- PHYSIOPATHOLOGIE	8
----------------------------------	----------

3.1. DYSREGULATION DES NEUROTRANSMETTEURS	8
---	---

3.2. ALTERATIONS STRUCTURALES ET FONCTIONNELLES DU CERVEAU	10
--	----

3.3. INFLAMMATION	13
-------------------------	----

3.4. DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL ET STRESS OXYDATIF	16
---	----

4- SEMIOLOGIE PSYCHIATRIQUE	17
--	-----------

4.1. SYNDROME MANIAQUE.....	17
-----------------------------	----

4.2. SYNDROME HYPOMANIAQUE	18
----------------------------------	----

4.3. SYNDROME DEPRESSIF	19
-------------------------------	----

5- CLASSIFICATION	20
--------------------------------	-----------

5.1. TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE I	20
--	----

5.2. TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE II	20
---	----

5.3. TROUBLE CYCLOTHYMIQUE	22
----------------------------------	----

5.4. TROUBLE BIPOLAIRE OU APPARENTE INDUIT PAR UNE SUBSTANCE/UN MEDICAMENT	22
--	----

6- DIAGNOSTIC.....	22
---------------------------	-----------

PARTIE II : PRISE EN CHARGE PSYCHIATRIQUE ET SUIVI..... 25

1. PRISE EN CHARGE.....	25
--------------------------------	-----------

1.1. L'HOSPITALISATION EN PSYCHIATRIE	25
---	----

1.2. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....	25
--	----

1.2.a. Prise en charge aiguë de l'épisode maniaque.....	25
---	----

1.2.b. Prise en charge en phase aiguë de l'épisode dépressif caractérisé du trouble bipolaire	27
---	----

1.2.c. Prise en charge au long cours du trouble bipolaire	29
---	----

2. MECANISMES D’ACTION ET POSOLOGIE.....	31
2.3.a. Les dérivés de l’acide valproïque	32
2.3.b. La lamotrigine.....	32
3. LE SUIVI DE PATIENTS BIPOLAIRES, UNE APPROCHE MULTIDIMENSIONNELLE	33
3.1. MODALITES DU SUIVI MEDICAL.....	33
3.1.a. Objectifs du suivi médical.....	33
3.1.b. Suivi médical.....	33
3.2. APPROCHES COMPLEMENTAIRES POUR UN SUIVI GLOBAL	37
3.2.a. Les traitements psychosociaux	37
3.2.b. Les approches de neurostimulation.....	39
3.2.c. Rôle des outils numériques et de la télémédecine	40
3.2.d. Implication dans des associations de patients.....	43
3.2.e. Optimisation des parcours de soin	45
 III- L’ESSOR DE LA MEDECINE DE PRECISION DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES	 47
 1- L’IMPORTANCE CROISSANTE DE LA MEDECINE DE PRECISION EN PSYCHIATRIE	 47
1.1. DEFINITION ET PRINCIPES DE LA MEDECINE DE PRECISION	47
1.2. INTERET DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES.....	48
2- AXES DE RECHERCHE EN PSYCHIATRIE DE PRECISION.....	49
2.1. L’APPLICATION DE L’INTELLIGENCE ARTIFICIELLE EN PSYCHIATRIE	49
2.2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR ET TROUBLE BIPOLAIRE A PARTIR DE LA MORPHOMETRIE BASEE SUR LES VOXELS.....	50
2.3. IDENTIFICATION DE SOUS-TYPES TRANSDIAGNOSTIQUES A PARTIR DE L’AMPLITUDE DES FLUCTUATIONS A BASSE FREQUENCE (ALFF).....	51
2.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRENIE A PARTIR DE BIOMARQUEURS SANGUINS ET COGNITIFS.....	52
3- VERS UN CIBLAGE DE PRECISION.....	54
3.1. LES PSYCHEDELIQUES ET LE CIBLAGE DES RECEPTEURS 5-HT2A	54
3.2. LA STIMULATION ELECTRIQUE D’UNE REGION PRECISE PAR INTERFERENCE.....	56
3.3. LES AGONISTES BIAISES.....	57
4- LES BIOMARQUEURS DE REPONSE AUX TRAITEMENTS : UN ENJEU CENTRAL DE LA MEDECINE DE PRECISION	59
4.1. CARACTERISATION DE BIOTYPES POUR POUVOIR PERSONNALISER LE TRAITEMENT PAR ANTIDEPRESSEUR	59
4.2. LES BIOMARQUEURS DE REPONSE AUX TRAITEMENTS	63
4.2.a. Biomarqueurs génétiques prédisposant la réponse au lithium.....	63

4.2.b. Des biomarqueurs méthylomiques prédisposant la réponse au lithium	64
4.2.c. Une signature métabolomique prédisposant la réponse au traitement	65
CONCLUSION	69
<u>ANNEXES.....</u>	<u>70</u>
BIBLIOGRAPHIE	75

Introduction

Les troubles bipolaires sont des maladies psychiatriques chroniques et invalidantes qui touchent environ 1 à 2% de la population mondiale. Ils se caractérisent par l'alternance d'épisodes thymiques opposés : phases maniaques/hypomaniaques et épisodes dépressifs, entrecoupés de périodes d'humeur stable ou euthymique. Considérés parmi les maladies mentales les plus sévères, les troubles bipolaires sont associés à une importante morbidité et à une mortalité prématurée, en grande partie due au risque suicidaire accru et aux comorbidités médicales fréquentes, telles que les troubles métaboliques et cardiovasculaires. Malgré des décennies de recherche, la physiopathologie des troubles bipolaires reste mal comprise. Ceci contribue à des défis diagnostiques majeurs et à des retards de prise en charge ; le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est estimé à près de 10 ans. De plus, on observe chez les patients une hétérogénéité des réponses aux traitements. En effet, les stratégies thérapeutiques actuelles reposent essentiellement sur une approche empirique, avec des traitements souvent inefficaces, associés à d'importants effets secondaires. Face à ces limites, l'émergence de la médecine de précision notamment avec l'identification de biomarqueurs diagnostiques et prédictifs de réponse aux traitements, est devenue un enjeu crucial pour améliorer la prise en charge.

Cette thèse vise à établir un panorama exhaustif de l'état actuel des recherches sur les troubles bipolaires (physiopathologie, diagnostic, traitements), en mettant l'accent sur les avancées récentes de la psychiatrie de précision, porteuses d'espoir pour une prise en charge plus personnalisée et efficace. Elle s'articule autour de trois parties ; la première explore les bases neurobiologiques, génétiques et environnementales impliquées dans le développement des troubles bipolaires. La deuxième partie fera un état des lieux des traitements disponibles et explorera les moyens mis en place pour le suivi des patients. Enfin, la troisième partie sera consacrée aux avancées en psychiatrie de précision, notamment à l'étude des biomarqueurs de prédiction de la réponse aux traitements, un axe particulièrement prometteur dans la personnalisation des stratégies thérapeutiques.

Liste des abréviations

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor : Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

COX : Cyclooxygénase

DALYs : Disability Adjusted-Life Years : Espérance de vie corrigée de l'incapacité

DMN : Default Mode Network : Réseau du mode par défaut

ECT : ElectroConvulsive Therapy : Thérapie électroconvulsive

GSK-3 : Glycogène Synthase Kinase-3

GWAS : Genome Wide Association Study : Etude d'association pangénomique

HAS: Haute Autorité de Santé

IM : IntraMusculaire

ISBD : International Society for Bipolar Disorders

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LCS : Liquide Céphalo Rachidien

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PKC : Protéine Kinase C

ROS : Reactive Oxygen Species : Dérivé réactif de l'oxygène

SCFA : Short-Chain Fatty Acids: Acides gras à chaîne courte

SERT : Transporteur de la sérotonine

SMN : SensoriMotor Network : Réseau sensori-moteur

SN : Salience Network : Réseau de la saillance

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

rTMS : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TNF : Tumor Necrosis Factor : Facteur de nécrose tumorale

PARTIE I : LES TROUBLES BIPOLAIRES

1- Introduction

1.1. Définition de la santé mentale et des troubles psychiatriques.

Selon l'OMS, la santé mentale est un « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ».(1) L'OMS rappelle également que la santé mentale fait partie intégrante de la santé, qu'elle est plus que l'absence de troubles mentaux. Cette santé mentale est déterminée par des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques et peut bénéficier de stratégies et d'interventions d'un bon rapport coût/efficacité pour la promouvoir et la protéger. Les troubles psychiatriques sont d'origine multifactorielle. Des facteurs de risque peuvent être identifiés, et leur connaissance permet de développer des moyens de prévention à l'échelle individuelle et à l'échelle d'une population.

En France, 1 individu sur 5, soit 12 millions de personnes, souffre au moins d'un trouble psychiatrique. Les troubles psychiatriques se placent au 3e rang des maladies les plus fréquentes, après le cancer et les maladies cardiovasculaires. Ils sont souvent sources de handicap et altèrent la qualité de vie des individus ainsi que celle de leurs proches (2). L'étude Global Burden of Disease a attribué 9,9 millions d'années perdues pour cause d'invalidité au trouble bipolaire, en faisant la 16e cause d'années perdues pour invalidité dans le monde. L'impact sur les jeunes est encore plus important : le trouble bipolaire est la 6e cause d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALYs) chez les individus âgés de 10 à 24 ans. Le poids de cette maladie est également mis en évidence par une revue systématique des études sur les coûts, qui a montré que les coûts annuels par personne atteinte de troubles bipolaires dans le monde varient entre 1 904 \$ US et 33 090 \$ US (3).

1.2. Histoire

En 1851 et 1854, Dr Falret, un psychiatre français, décrit les troubles bipolaires comme une maladie qu'il nomme « folie circulaire », avec une succession d'épisodes maniaques et mélancoliques séparés par des intervalles sans symptômes.

En 1854, Dr Baillarger (français) emploie le terme « folie à double forme » pour décrire ces épisodes cycliques et Dr Kraepelin a appelé ceci « doubles attaques » (4) et a mis l'accent sur la périodicité de la maladie. (5)

Selon les deux médecins français, le pronostic des patients atteints de troubles bipolaires était « désespéré, terrible et incurable ».

Cette pathologie était décrite comme une affection récurrente et faisant partie du plus grand groupe de psychoses périodiques, comprenant la mélancolie et la manie périodiques et les troubles cycliques périodiques. (4)

En 2024, nous savons que le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique sévère, chronique et fréquent. Cette maladie se caractérise par des changements pathologiques de l'humeur, de l'activité et de l'énergie qui peuvent être augmentées (la manie) ou diminués (la dépression).

1.3. Epidémiologie

Dans le monde, plus de 60 millions de personnes souffrent de troubles bipolaires. (2) En France, on estime que jusqu'à 2,5% de la population serait atteinte d'un trouble bipolaire. Ce chiffre est largement sous-estimé lorsque l'on sait qu'il se passe en moyenne 8 à 10 ans entre l'apparition des symptômes et la mise en place d'un traitement adapté. Favorisée par des facteurs biologiques, génétiques, psychologiques et socio-environnementaux, cette maladie apparaît généralement entre 15 et 25 ans (juste après la puberté).

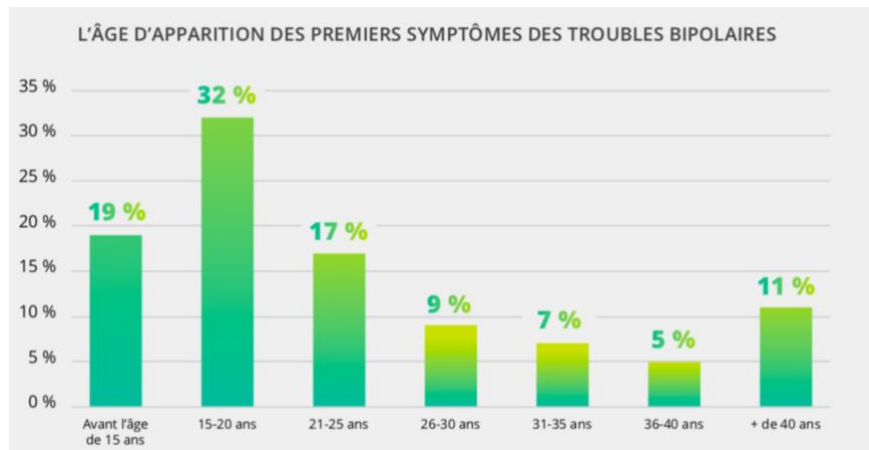


Figure n°1 : Graphique présentant l'âge d'apparition des premiers symptômes des troubles bipolaires. (6)

Les troubles bipolaires sont classés parmi les 10 pathologies les plus invalidantes selon l'OMS. En effet, il s'agit de l'une des maladies psychiatriques les plus graves, pouvant conduire à un isolement social, des difficultés professionnelles, des conduites dangereuses (sexuelles, financières), des insomnies récurrentes, et pour la moitié des patients à des tentatives de suicide. Selon la HAS, 1 malade sur 2 sera amené à faire au moins une tentative de suicide dans sa vie et 15% décèderont par suicide. (6)

2- Facteurs de risque

L'identification des facteurs de risque permet d'intervenir rapidement auprès du patient ou la population, pour prévenir le développement de la maladie et améliorer les résultats grâce à un traitement plus précoce. Les facteurs de risque des troubles bipolaires sont nombreux. Ils sont principalement génétiques et/ou environnementaux. (7)

La compréhension de l'étiologie génétique a augmenté ces dernières années grâce aux avancées technologiques, à l'adoption de consortiums internationaux et de bio-banques basées sur une large population. (8)

Ce risque génétique est en partie probablement dû à des polymorphismes nucléotidiques multiples, très fréquents dans la population générale. Les progrès technologiques ont permis des études d'association à l'échelle du génome qui ont regroupé des données et identifié de multiples loci génétiques associés aux patients bipolaires. (9) Une étude récente portant sur

plus de 40 000 patients bipolaires a identifié 64 loci liés à la maladie, dont 33 nouveaux loci découverts. Cette recherche a augmenté de manière significative le nombre de facteurs de risque connus des troubles bipolaires, marquant un moment clé de la recherche génétique. Les nouveaux loci comprennent des gènes liés aux canaux ioniques, notamment CACNB2 et KCNB1.

Quinze gènes ont été identifiés pour avoir une expression génique associée au développement de troubles bipolaires, parmi eux :

- HTR6 : codant pour le récepteur de la sérotonine (5HT), ciblé par les antipsychotiques et antidépresseurs
- MCHR1 : codant pour le récepteur de l'hormone de concentration de la mélanine.
- FURIN : une expression réduite de ce gène est associée aux troubles bipolaires, il s'agit d'un gène ayant un rôle neurodéveloppemental.
- TRANK1
- DCLK3 (10)

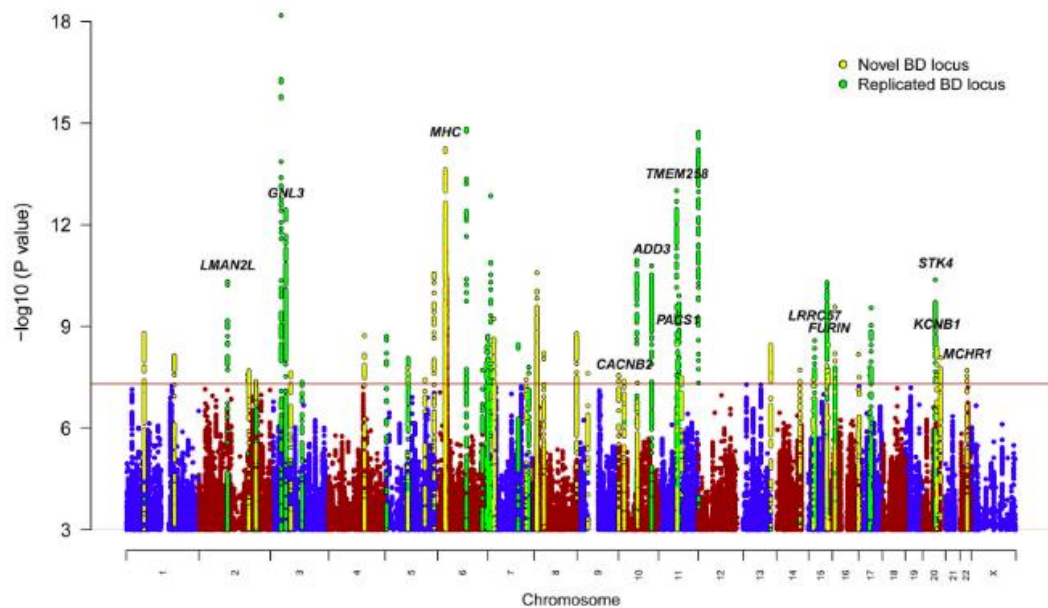


Figure 2 : Graphique de Manhattan de la méta-analyse d'association pangénomique sur 41 917 cas de troubles bipolaires et 371 549 témoins. (10)

Une étude récente a combiné les SNPs hautement enrichis dans une cohorte de patients atteints de troubles bipolaires (via une approche GWAS) avec des marqueurs neuro-immuns détectés dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Ces analyses ont permis de démontrer que des taux élevés de marqueurs inflammatoires monocytaires, tels que la protéine-1-

chimioattractante pour les monocytes (MCP-1) et la chitinase-3-like 1 (CHI3L1) dans le LCS des patients ont été associés à des SNPs spécifiques.

Parmi les risques environnementaux pouvant révéler cette vulnérabilité génétique, le stress occupe une place importante et provient généralement d'épisodes de vie douloureux.(11) Par exemple, la maltraitance pendant l'enfance est un facteur bien étudié, avec des études prouvant qu'elle confère un risque pour le développement ultérieur de troubles bipolaires. Les patients ayant subi cette maltraitance semblent présenter des résultats cliniques plus médiocres avec une apparition précoce et des épisodes d'humeur plus fréquents. Le traumatisme pendant l'enfance impliquerait des altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des taux transitoirement augmentés de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), de cytokines inflammatoires et un volume réduit de matière grise limbique. Ces changements représenteraient les sous-tensions neurobiologiques possibles du développement d'une psychopathologie comme les troubles bipolaires. (7)

Des facteurs très précoces comme une naissance prématurée ou un accouchement difficile peuvent impacter le neuro-développement du bébé et participer à cette vulnérabilité.(11) D'autres événements stressants de la vie peuvent y contribuer, tels que le suicide d'un parent au premier degré, mais aussi un mariage récent, un divorce, l'invalidité ou le chômage.

La toxicomanie est également un facteur de risque important. En effet, les troubles bipolaires sont souvent associés à l'abus de substances comme le cannabis, les opioïdes, la cocaïne, les sédatifs et l'alcool, opérant comme des catalyseurs de la maladie. (7,11)

Certains facteurs chronobiologiques ont également un rôle important dans la maladie. Les troubles du sommeil, amplifiés lors des épisodes aigus, créent un déséquilibre dans le rythme circadien, et prédisent les rechutes des patients.

De récents travaux ont révélé chez les patients bipolaires des taux élevés de marqueurs immunitaires et/ou inflammatoires. Ce processus peut s'expliquer par des infections contractées très tôt dans la vie, pendant la grossesse ou en période périnatale. Par exemple, une séropositivité pour *T.gondii* chez la femme peut augmenter le risque de développer des troubles bipolaires chez le futur nouveau-né. (11)

Les maladies auto-immunes déclenchées par des infections virales, comme le syndrome de Guillain-Barré ou l'hépatite auto-immune, augmentent également le risque de développer des troubles bipolaires, avec une apparition souvent plus précoce. (12)

Des comorbidités médicales ont également été rapportées. Par exemple, de nombreuses études ont montré un lien fort entre le syndrome de l'intestin irritable et les troubles bipolaires. Des méta-analyses ont également prouvé l'association entre asthme, obésité, migraine, traumatisme crânien et bipolarité. (7)

Toutes ces preuves soulignent l'interaction complexe entre les agents pathogènes, les facteurs de stress précoces et le système immunitaire maternel. (12)

3- Physiopathologie

Bien que les troubles bipolaires soient étudiés depuis des décennies, leur physiopathologie reste partiellement élucidée.

Elle est probablement influencée par un réseau interconnecté de circuits neuronaux comprenant les régions limbiques, striatales et fronto-corticales, avec les systèmes de neurotransmetteurs cholinergiques, catécholaminergiques et sérotoninergiques en interaction, constituant ainsi des cibles d'intérêt majeur. Les voies critiques de transduction du signal et les altérations de la plasticité neuronale sont impliquées dans les troubles bipolaires. (13)

3.1. Dysrégulation des neurotransmetteurs

Les interactions entre neurotransmetteurs sont dynamiques, et les changements dans la sensibilité des récepteurs ainsi que dans la recapture des neurotransmetteurs au fil du temps peuvent contribuer à l'instabilité de l'humeur et à la nature cyclique des troubles bipolaires.

- La dopamine joue un rôle vital dans les processus cérébraux clés tel que l'anticipation du plaisir, la motivation, l'impulsivité et les fonctions cognitives, qui sont gravement altérées dans les troubles bipolaires. (12) Une hyperdopaminergie caractérisée par une augmentation de disponibilité des récepteurs D2 et D3 (14) dans les régions limbiques du cerveau, telles que le nucleus accumbens et l'aire tegmentale ventrale, contribue à l'émergence des

symptômes maniaques. Par la suite, des mécanismes adaptatifs entraînent une diminution de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques et une augmentation de la recapture de la dopamine, conduisant à une réduction de transmission dopaminergique et à l'apparition de symptômes dépressifs. (12) Lors d'une dépression, on retrouve des taux réduits d'acide homovanillique (métabolite principal de la dopamine) dans le liquide cérébro-spinal (LCS) du patient. Enfin, une augmentation de liaison au VMAT2 (transporteur vésiculaire de monoamines de type 2) est observée chez les patients atteints de troubles bipolaires de type I. L'augmentation de cette liaison peut entraîner une augmentation de stockage et de libération des neurotransmetteurs ce qui affecterait la régulation de l'humeur.

- Le système glutamatergique est également impliqué dans les troubles de l'humeur, en particulier pendant les phases maniaques. En effet, les glucocorticoïdes peuvent induire la libération de glutamate dans l'hippocampe. Cette libération augmenterait les courants calciques et conduirait à une augmentation de l'expression des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sur les neurones hippocampiques et favoriserait la neurotoxicité. (13)
- La transmission cholinergique semble elle aussi affectée, on observe une diminution de la liaison des récepteurs muscariniques M2 et M3 dans le cortex cingulaire antérieur des patients souffrant de dépression bipolaire par rapport aux témoins sains. La réduction de la liaison des radioligands a été attribuée à une compétition directe avec l'acétylcholine endogène, indiquant une biodisponibilité cholinergique accrue. Des niveaux élevés de transmission cholinergique sont observés dans le cerveau des patients bipolaires déprimés. (12)
- Quant à la noradrénaline, on observe une augmentation de son renouvellement dans les zones thalamiques et corticales du cerveau, chez les patients bipolaires. Les taux plasmatiques de noradrénaline et de son

métabolite majeur, le 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, varie en fonction de l'humeur et sont plus élevés en cas de manie que de dépression.

- Concernant la neurotransmission sérotoninergique, elle est altérée lors d'épisodes de dépression majeure. Chez certains patients présentant une certaine impulsivité, une agressivité et des tentatives de suicide, des taux réduits du métabolite principal de la sérotonine (5-hydroxyindolacétique) sont retrouvés dans le LCS. Des études ont également montré que la liaison des radioligands au transporteur de la sérotonine (SERT), qui capte la sérotonine à partir de la fente synaptique, était diminuée dans les plaquettes et le mésencéphale chez les patients déprimés. De plus, on observe une réduction de la liaison de la sérotonine à son récepteur 5-HT_{1A} chez les patients déprimés, expliquée par une augmentation de sécrétion de cortisol en cas de dépression. La stimulation des récepteurs des corticostéroïdes dans certaines régions du cerveau induit l'inhibition du récepteur post-synaptique 5-HT_{1A}. (13)

3.2. Altérations structurales et fonctionnelles du cerveau

Chez les patients déprimés sans traitement médicamenteux ainsi que chez les patients déprimés bipolaires, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été observée.

Le stress chronique et les glucocorticoïdes entraînent une atrophie des neurones de l'hippocampe, ce qui réduit la résilience cellulaire, rendant les neurones plus vulnérables aux agressions. (13)

La diminution de résilience des neurones hippocampiques peut également s'expliquer par la diminution du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) dans cette région, à la fois dans les phases dépressives et maniaques. (12)

- Le BDNF est une neurotrophine jouant de nombreux rôles importants dans le développement et la plasticité synaptique. Ce facteur exerce une action via :
 - L'activation de la voie de signalisation des MAP kinases, en augmentant l'expression de protéines neuroprotectrices majeures, telles que Bcl-2 (anti-apoptotique).

- L'inhibition de la kinase GSK-3, qui joue un rôle important dans la régulation de la neuroplasticité et la résilience cellulaire.
- Ce facteur étant indispensable au bon fonctionnement et à la survie des neurones, sa diminution affecte la viabilité neuronale.

De nombreuses voies de signalisation, responsables de la neuroplasticité à long terme sont atteintes, comme la voie GS/cAMP, la voie de signalisation de la protéine kinase C et la signalisation calcique. En effet, des taux élevés de calcium intracellulaire sont régulièrement observés chez les patients bipolaires (13) dû à un dysfonctionnement des canaux ioniques. Chez les patients bipolaires, les taux de calcium intracellulaire sont augmentés, en particulier après une stimulation, dans les plaquettes, les lymphocytes et les neutrophiles. Cela est dû à l'épissage alternatif du gène CACNA1C donnant lieu à des isoformes de canaux calciques voltage-dépendants. (9) Les ions calcium jouent un rôle crucial dans la régulation de la synthèse et de la libération des neurotransmetteurs, l'excitabilité neuronale et les événements de neuroplasticité à long terme. (13)

A mesure que la maladie progresse, une perte progressive de volume de la matière grise du cerveau est observée chez les patients bipolaires, en particulier dans les régions fronto-corticales (dans le cortex cingulaire antérieur rostral gauche et le cortex frontal insulaire droit). Cette perte est associée au nombre d'épisodes aigus d'humeur (manie et dépression). Chez les patients déprimés, une augmentation de la sensibilité aux émotions tristes et de leur réévaluation était associée à une diminution de l'activité dans le cortex cingulaire antérieur rostral gauche. (12)

Une réduction de la matière blanche du cerveau est également observée. Les changements les plus marquants ont été détectés dans le cingulum antérieur et le corps calleux et les régions frontales. Ces zones connectent principalement des régions du système limbique, telles que l'hippocampe et l'amygdale.

Des études ont mis en évidence une corrélation entre les altérations de la matière blanche et les changements inflammatoires/immuns :

- Une réduction des cellules T CD8+ terminales effectrices circulantes est associée aux anomalies de la matière blanche chez les patients en phase maniaque, ce qui suggère une migration accrue de ces cellules vers les régions cérébrales antérieures.

- Des anomalies de la matière blanche dans les régions frontales sont corrélées aux niveaux sériques de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ et TNF- α) chez les patients euthymiques.

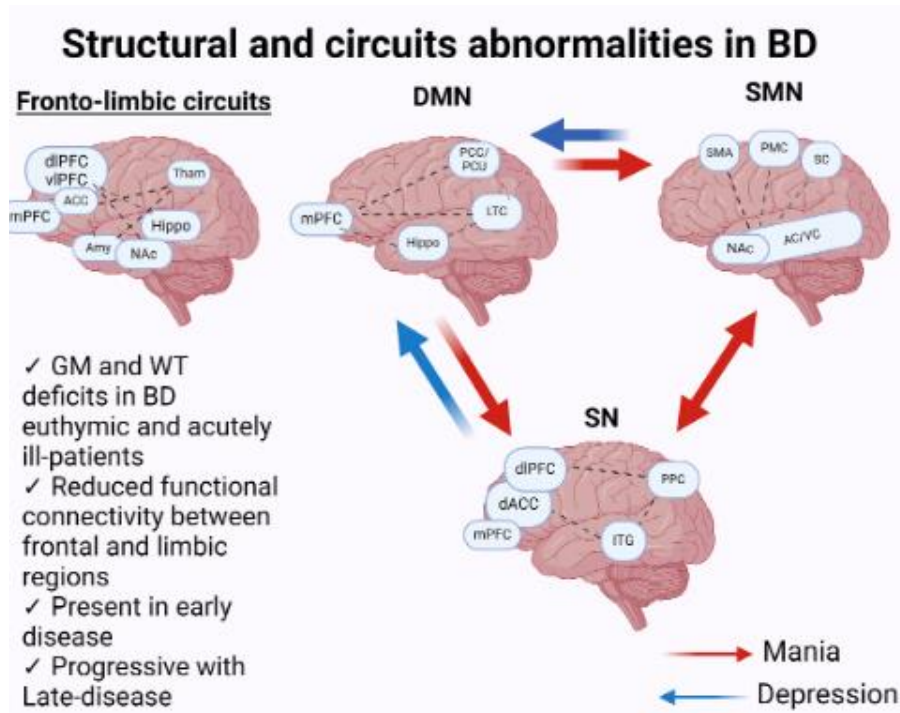


Figure 3 : Schéma des anomalies structurelles et fonctionnelles des circuits cérébraux dans les troubles bipolaires (12)

mPFC : cortex préfrontal médial ; dlPF : cortex préfrontal dorsolatéral ; vlPFC : cortex préfrontal ventrolatéral ; ACC : cortex cingulaire antérieur ; Amy : amygdale ; Hippo : hippocampe ; Tham : thalamus ; NAc: nucleus accumbens ; DMN: default mode network ; SMN : sensorimotor network ; SN : salience network

En dépression, le DMN est hyperactivé tandis que le SMN et le SN sont hypoactivés.

En manie, le DMN est hypoactivé, et le SMN et le SN montrent une hyperactivation.

3.3. Inflammation

- Au cours de divers états d'humeur, une augmentation de la neuroinflammation caractérisée par des taux élevés de cytokines telles que l'IL-6 et TNF- α est observée chez les patients atteints de troubles bipolaires, particulièrement lors des phases de manie aiguë. Cette réponse systémique pro-inflammatoire se traduit par des niveaux sériques significativement élevés de TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 et de CRP ultrasensible (hs-CRP), avec une corrélation positive entre ces marqueurs et l'intensité de symptômes maniaques. (12)
- L'action de ces cytokines, par activation microgliale, sur les astrocytes se manifeste en perturbant la recapture des neurotransmetteurs. Ainsi, on observera une augmentation de la libération de neurotransmetteurs (notamment le glutamate) et de la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS). (15)

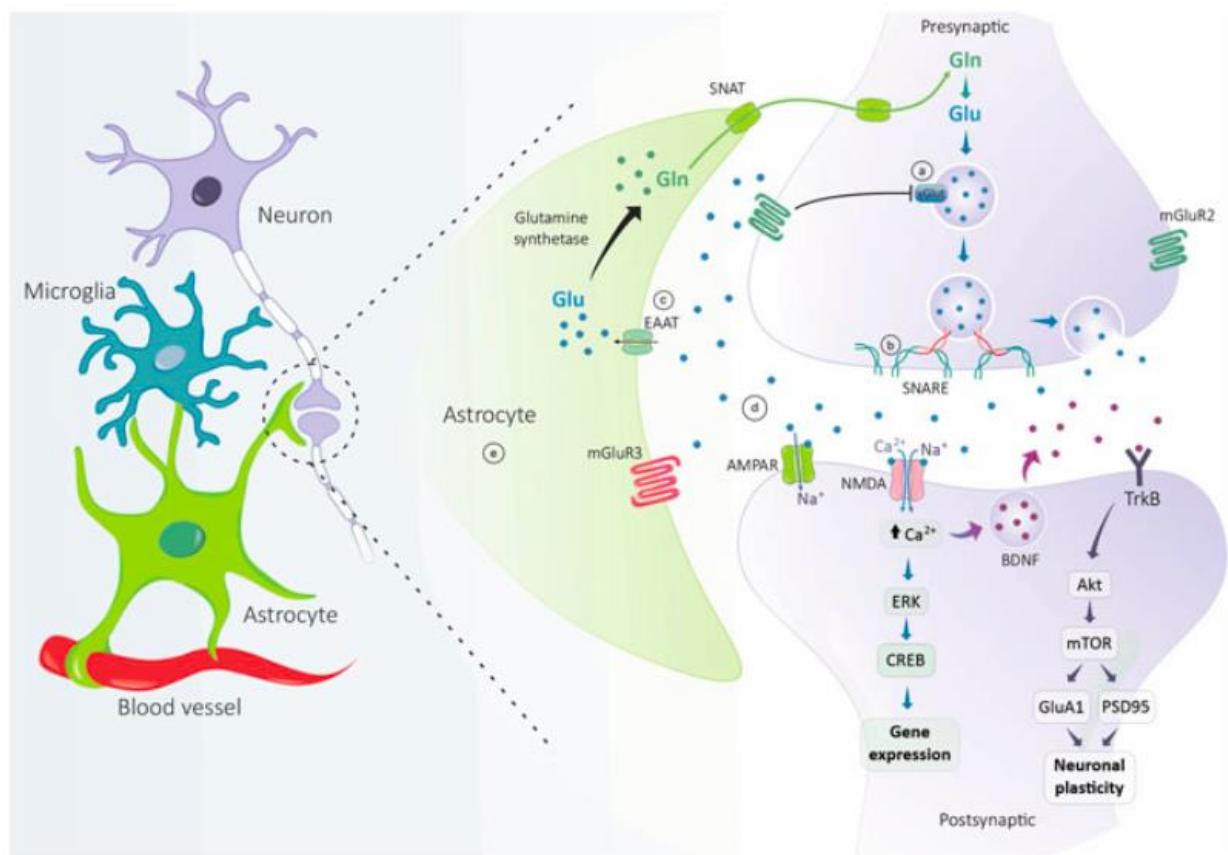


Figure 4 : Représentation schématique des synapses glutamatergiques tripartites et des altérations observées dans les troubles bipolaires. (15)

- Concernant la phase dépressive, une méta-analyse a montré que les patients présentaient des taux élevés d'IL-8 et de MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) et que l'augmentation de ces cytokines était spécifique des patients en phase dépressive.
- Les cytokines pro-inflammatoires vont également activer la voie des kynurénines, qui provoquera la diminution du tryptophane (précurseur de la sérotonine) et participera aux anomalies des neurotransmetteurs. (16) Lors d'épisodes maniaques aigus, on retrouvera chez les patients des niveaux sériques réduits de tryptophane, accompagnés de niveaux réduits de kynurénine.

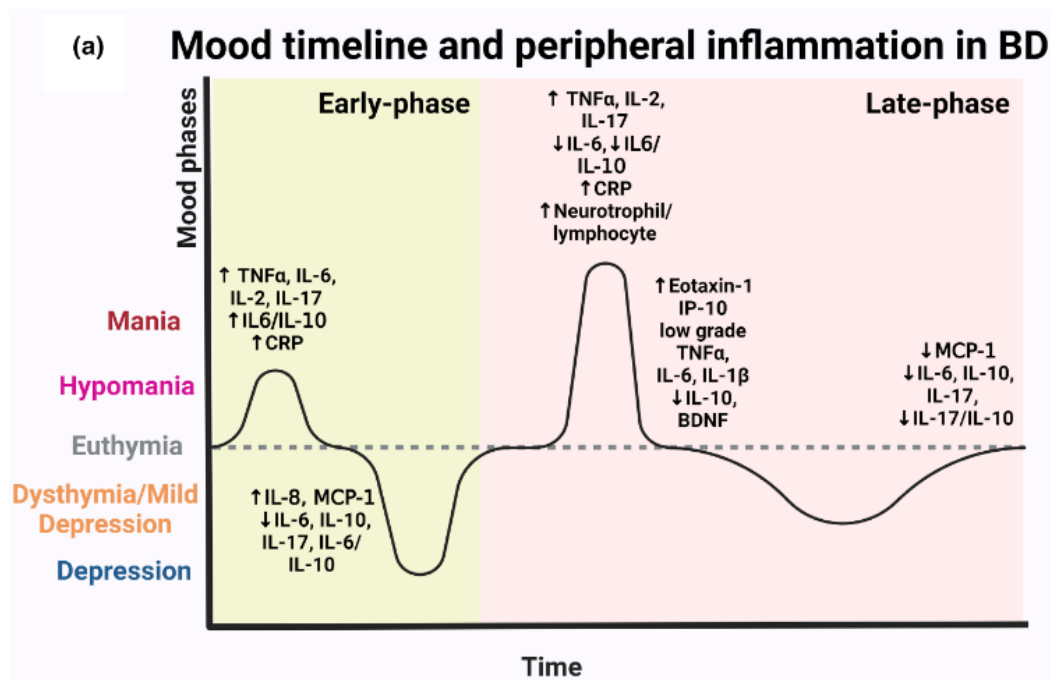


Figure 5 : Schéma de l'état immuno-inflammatoire dans les troubles bipolaires. (12)

- L'inflammation chronique peut contribuer à des comorbidités telles que l'athérosclérose et le diabète.
- L'activation excessive du système immunitaire est associée à des troubles cognitifs et à une résistance aux traitements.
- L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) peut permettre à des molécules inflammatoires d'affecter le SNC. (15)

Les microglies, essentielles au développement, à la maturation, à l'activité et à l'intégrité du système nerveux central, jouent un rôle central dans les troubles bipolaires. Leurs fonctions essentielles sont :

- Le soutien des cellules gliales : elles favorisent la survie et la différenciation des oligodendrocytes et des astrocytes depuis le développement jusqu'à l'âge adulte.
- La phagocytose : elles éliminent les cellules mortes, les débris de myéline et les agrégats de protéines, et sécrètent des facteurs solubles tels que des chimiokines, cytokines et facteurs neurotrophiques. Toutes contribuant à la résolution de l'inflammation.

Dans le cerveau, les microglies sont des éléments clés des niches neurogéniques situées dans la zone sous-ventriculaire et la zone sous-granulaire du gyrus denté (gyrus du lobe limbique du cortex cérébral).

Les études sur les changements des états des microglies au cours des troubles bipolaires se limitent principalement à des recherches sur l'imagerie in vivo humaine et des analyses post-mortem.(12)

Des études post-mortem montrent une activation microgliale élevée dans les régions frontales et l'hippocampe, corrélée avec des épisodes dépressifs graves ou des comportements suicidaires. La neuroimagerie confirme une activation microgliale plus importante dans le cortex préfrontal, le cingulum antérieur et l'insula chez les patients bipolaires. (15) Ainsi, dans les troubles bipolaires, le système immunitaire est chroniquement activé par les microglies, rendant le système nerveux central (SNC) vulnérable et instable face à de nombreuses agressions, entraînant les troubles de l'humeur.

Parmi les nombreux facteurs capables de moduler l'activité des microglies, le microbiote intestinal émerge comme un acteur clé, influençant leurs fonctions via des interactions complexes entre l'intestin et le cerveau. Une étude sur des souris dépourvues de microbiote a mis en évidence le rôle des produits dérivés du microbiote, notamment les acides gras à chaîne courte (SCFA) comme l'acétate, le propionate et le butyrate. Ces composés traversent

la barrière hémato-encéphalique (BHE) et corrigent les phénotypes microgliaux anormaux en modulant des mécanismes épigénétiques et métaboliques.

Des déséquilibres du microbiote intestinal sont fréquemment observés chez les patients atteints de troubles bipolaires. Ces derniers présentent une augmentation des phylums Actinobacteria et Coriobacteria, ainsi qu'une diminution des genres Ruminococcaceae et Faecalibacteriu. De plus, une corrélation positive a été établie entre les niveaux sériques de l'IL-6 et l'augmentation des bactéries Lactobacillales, Streptococcaceae et Bacilli. Enfin, de manière plus générale, les patients bipolaires présentent une réduction globale de la diversité microbienne par rapport aux individus non bipolaires. (12)

3.4. Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif

Des anomalies du métabolisme énergétique ont été observées dans les troubles bipolaires. Chez les individus atteints de maladies mitochondriales primaires, une augmentation de 16% à 21% a été identifiée lors de différentes études. De plus, chez les patients bipolaires, une prévalence accrue de mutations et polymorphisme de l'ADN mitochondrial a été observée. Parmi ces variants de l'ADN mitochondrial, deux mutations rares : m.114C.T et m.16300A.G, ont été identifiées comme fortement présentes chez ces patients, entraînant une altération du fonctionnement mitochondrial. (12)

Ces dysfonctionnements mitochondriaux augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), renforçant ainsi le stress oxydatif. Ce stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses anti-oxydantes de l'organisme. Dans les troubles bipolaires, cet excès de ROS endommage des composantes cellulaires essentielles telles que l'ADN, les lipides et les protéines, conduisant à des dysfonctionnements cellulaires ou à la mort cellulaire. Ce stress oxydatif contribue aux dommages neuronaux via des mécanismes tels que la peroxydation lipidique, la perturbation des signaux cellulaires et l'apoptose. Ces processus aggravent les symptômes de l'humeur et favorisent la progression du trouble. (17)

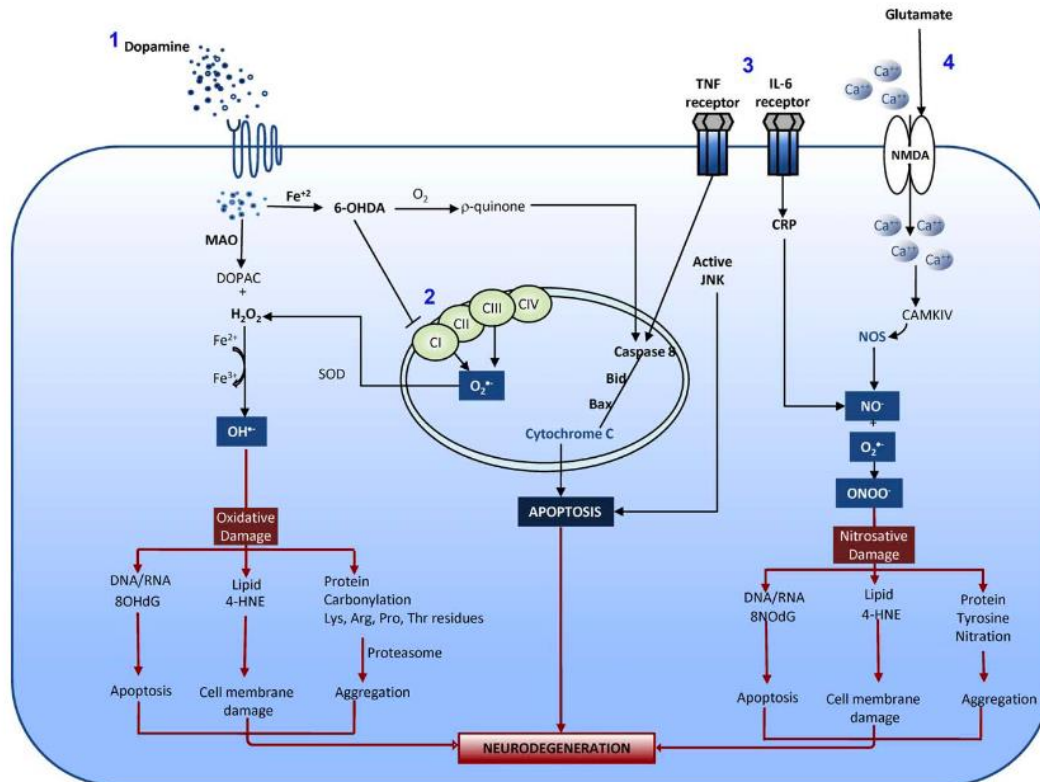


Figure 6 : Schéma des voies potentielles contribuant au trouble bipolaire (17)

4- Sémiologie psychiatrique

Le patient atteint de troubles bipolaires peut éprouver différents états de l'humeur, répartis en quatre catégories : maniaque, hypomaniaque, dépressif et mixte.

Au cours de l'évolution de la maladie, toutes les combinaisons de ces épisodes peuvent survenir.

Les variations de l'humeur s'articulent autour d'un état central appelé euthymie, qui correspond à une humeur stable.

4.1. Syndrome maniaque

Le syndrome maniaque se caractérise par une augmentation pathologique de l'humeur, de l'énergie ou de l'activité, qui dure au moins une semaine. Son apparition peut être brutale ou progressive, avec ou sans facteur déclenchant. Les troubles du sommeil, comme une

réduction du temps de sommeil ou une insomnie sans sensation de fatigue, sont souvent prodromiques d'un nouvel épisode.

Le comportement du patient maniaque peut être comparé à celui d'une « pile électrique », avec une accélération des pensées et des actions (2). Des symptômes psychotiques tels que des délires et hallucinations surviennent dans jusqu'à 75% des épisodes maniaques (18).

Le syndrome maniaque constitue une urgence médicale, nécessitant une évaluation rapide, et le plus souvent, une hospitalisation.

Le patient présente au moins trois des symptômes suivants (quatre en cas d'humeur irritable) :

- ⇒ Augmentation de l'estime de soi ou des idées de grandeur
- ⇒ Réduction du besoin de sommeil
- ⇒ Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir constant de parler
- ⇒ Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent
- ⇒ Distractibilité
- ⇒ Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice
- ⇒ Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables

Le syndrome maniaque peut aussi entraîner des comportements à risque, tels que des conduites sexuelles inappropriées, la recherche de sensations fortes, la consommation de substances psychoactives, ou encore des achats compulsifs et des dépenses inconsidérées. L'irritabilité ou l'agressivité, souvent au premier plan, constitue un indicateur clé (2,19).

4.2. Syndrome hypomaniaque

Le syndrome hypomaniaque est caractérisé par une période bien définie d'au moins 4 jours consécutifs marquée par une augmentation anormale de l'humeur, de l'énergie ou de l'activité. Cependant, la gravité des symptômes et l'impact fonctionnel sont moins prononcés que dans le syndrome maniaque.

Bien que le tableau clinique soit d'intensité moins sévère que pour l'épisode maniaque, le sujet présente une rupture nette avec son état habituel, souvent remarquée par l'entourage. Le patient doit présenter au moins trois symptômes de la liste de l'épisode maniaque.

A la différence du syndrome maniaque, le syndrome hypomaniaque ne nécessite pas d'hospitalisation en milieu de soins spécialisés mais requiert tout de même une prise en charge rapide.

4.3. Syndrome dépressif

Un syndrome dépressif se manifeste par une tristesse pathologique de l'humeur et/ou une diminution marquée de l'énergie, qui perdurent dans le temps.

Le patient présente au moins cinq des symptômes suivants, pendant une période d'au moins deux semaines :

- ⇒ Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne
- ⇒ Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours
- ⇒ Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
- ⇒ Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
- ⇒ Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours
- ⇒ Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
- ⇒ Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours
- ⇒ Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours
- ⇒ Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider

5- Classification

Les deux classifications utilisées aujourd'hui sont :

- DSM-V : Diagnostic Statistical Manual (5e version) développée par l'Association américaine de psychiatrie (19)
- CIM-11 : Classification Internationale des Maladies (11e révision) développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (20)

Dans la DSM-V, les différentes formes définies sont le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire ou apparenté.

5.1. Trouble bipolaire de type I

Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la survenue d'au moins un épisode maniaque, qui peut précéder ou succéder à des épisodes hypomaniaques ou dépressifs caractérisés(19). Des symptômes psychotiques, tels que des délires et des hallucinations, surviennent dans jusqu'à 75% des épisodes maniaques. Les épisodes, quelle que soit leur gravité, peuvent altérer le fonctionnement psychosocial et nécessiter une hospitalisation.

La prévalence mondiale du trouble bipolaire de type I est de 0,6% (3) et la prévalence entre les hommes et les femmes est similaire. (18)

L'âge moyen de survenue du premier épisode maniaque ou de l'épisode dépressif caractérisé se situe vers l'âge de 18 ans pour le trouble bipolaire de type I. La pathologie peut débuter à tous les âges de la vie, y compris à des âges tardifs tels que 60 ou 70 ans. Dans une étude américaine, la prévalence sur 12 mois du trouble bipolaire de type I était significativement plus basse chez les Afro-antillais que chez les Américains d'origine africaine ou chez les Caucasiens. (19)

5.2. Trouble bipolaire de type II

Le trouble bipolaire de type II est caractérisé par la survenue d'épisodes thymiques récidivants avec un ou plusieurs épisodes dépressifs et au moins un épisode hypomaniaque. L'épisode

dépressif caractérisé doit durer au moins 2 semaines et l'épisode hypomaniaque au moins 4 jours pour remplir les critères diagnostiques.

Les sujets présentant un trouble bipolaire de type II consultent en général lors d'un épisode dépressif caractérisé et se plaignent peu initialement d'hypomanie. Au niveau international, la prévalence sur 12 mois du trouble bipolaire de type II est de 0,3%. Bien que le trouble bipolaire de type II puisse débuter à la fin de l'adolescence et tout au long de la vie adulte, l'âge moyen de début se situe autour de 25 ans, ce qui est légèrement plus tardif que pour le trouble bipolaire I. La maladie débute la plupart du temps par un épisode dépressif. Le nombre d'épisodes hypomaniaques et dépressifs a tendance à être plus important au cours des troubles bipolaires de type II. La prévalence est légèrement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. (19)

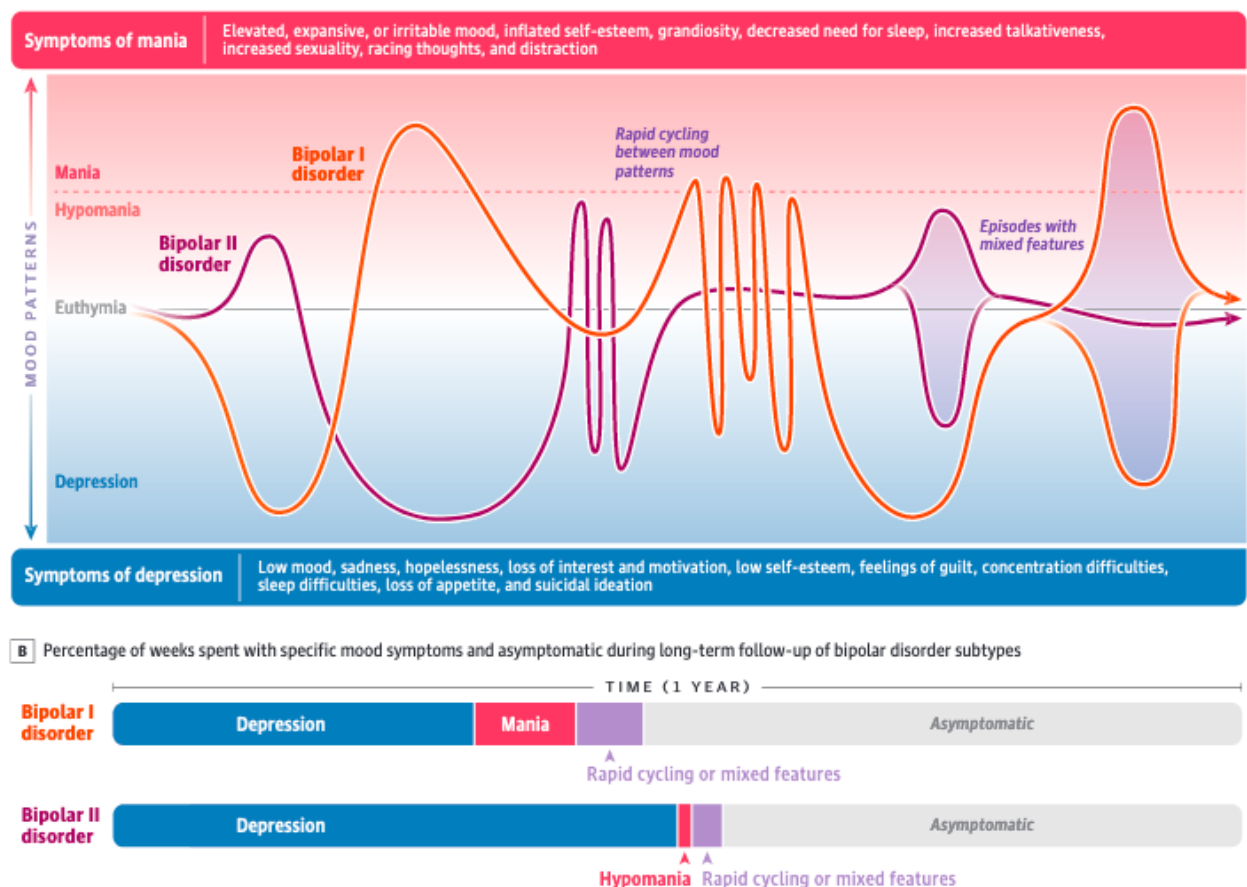


Figure 7 : Schémas des humeurs dans les sous-types du trouble bipolaire (21)

5.3. Trouble cyclothymique

Le trouble cyclothymique se caractérise par des états dépressifs et hypomaniaques récurrents, durant au moins 2 ans, mais ne remplissant pas les critères pour un épisode hypomaniaque ni pour un épisode dépressif caractérisé. Durant la période de 2 ans décrite, les périodes hypomaniaques et dépressives ont été présentes pendant au moins la moitié du temps et le sujet n'a pas connu de période de plus de 2 mois consécutifs sans symptômes. La prévalence est environ de 0,4-1% et est semblable chez les femmes et les hommes.

5.4. Trouble bipolaire ou apparenté induit par une substance/un médicament

Le trouble bipolaire induit par une substance est caractérisé par une perturbation de l'humeur, persistante et prédominante. Elle se manifeste par une humeur expansive ou irritable, pouvant être associée ou non à une humeur dépressive, ou encore par une perte marquée d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Les antécédents, l'examen clinique ou les résultats des examens complémentaires permettent d'identifier clairement les deux éléments suivants :

- Les symptômes décrits sont apparus pendant ou peu après une intoxication par une substance, un sevrage ou l'utilisation d'un médicament.
- La substance ou le médicament en question est reconnu comme étant capable de provoquer les symptômes mentionnés.

Les substances et médicaments fréquemment associés à ce trouble incluent les stimulants, ainsi que des substances comme la phencyclidine et les stéroïdes. Cependant, de nouvelles substances synthétiques, telles que les « sels de bain », continuent d'apparaître. (19)

6- Diagnostic

Les recommandations internationales publiées le plus récemment en matière de diagnostic concernant les troubles bipolaires sont celles du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en collaboration avec l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD).

Le trouble bipolaire se manifeste fréquemment à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, avec un âge moyen de début à 25 ans. (3) Cependant, il s'écoule en moyenne 10 ans entre le début de la maladie et l'instauration d'un traitement adapté. (22) Le diagnostic précis et rapide du trouble bipolaire est souvent difficile à réaliser pour plusieurs raisons :

- Début dépressif fréquent : les patients consultent plus souvent pour des symptômes dépressifs que pour des épisodes maniaques ou hypomaniaques, retardant ainsi l'identification du trouble bipolaire.
- Instabilité des symptômes : les phases d'humeur alternent parfois avec de longues périodes asymptomatiques.
- Comorbidités fréquentes : les pathologies associées peuvent masquer ou interférer avec le diagnostic.

Le trouble dépressif majeur est l'erreur de diagnostic la plus fréquente. Les patients se présentent généralement pour des épisodes dépressifs et ne peuvent pas se souvenir ou reconnaître leurs périodes hypomaniaques comme anormales.

Le diagnostic de schizophrénie ou autres troubles psychotiques sont donnés initialement dans 30% des cas, notamment lorsque des épisodes psychotiques sont présents.

Les autres troubles souvent confondus avec le trouble bipolaires sont : le trouble de la personnalité borderline, le trouble de l'usage de substances et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). (3)

Le diagnostic repose essentiellement sur une évaluation clinique approfondie, nécessitant souvent plusieurs consultations pour confirmer le diagnostic.

L'entretien clinique constitue une étape clé, permettant de :

- Explorer les antécédents familiaux psychiatriques, notamment la présence de troubles bipolaires ou de suicides dans la famille
- Recueillir les antécédents du patient, incluant les troubles de l'humeur pendant la grossesse, les tentatives de suicides, les événements traumatiques (adversité pendant l'enfance, deuil parental précoce...)
- Examiner les épisodes antérieurs
- Évaluer la consommation de substances psychoactives

- Identifier les comorbidités, en particulier les troubles anxieux
- Rechercher les symptômes psychotiques
- Évaluer le risque suicidaire
- Examiner le fonctionnement global du patient
- Obtenir des informations complémentaires, si possible, auprès des membres de la famille, avec l'accord du patient. (22)

En résumé, le diagnostic différentiel exige une analyse minutieuse des antécédents psychiatriques, avec une attention particulière aux épisodes d'hyperactivité, d'irritabilité ou de changements de comportement. Une implication des proches, le suivi des symptômes sur le long terme et une évaluation rigoureuse des critères diagnostiques sont essentiels pour poser un diagnostic précis. (3)

Arbre décisionnel

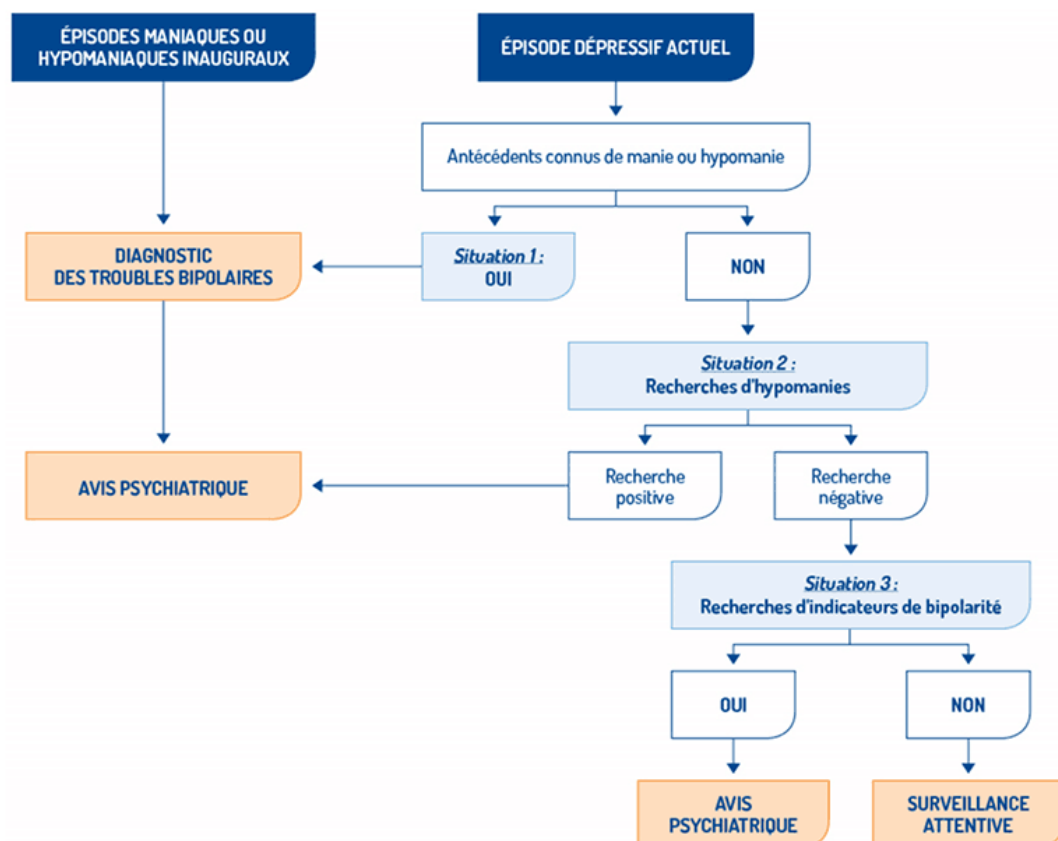


Figure 8 : Arbre décisionnel pour le diagnostic du trouble bipolaire (22)

PARTIE II : PRISE EN CHARGE PSYCHIATRIQUE ET SUIVI

1. Prise en charge

1.1. L'hospitalisation en psychiatrie

Un épisode maniaque constitue une urgence médicale nécessitant, dans la majorité des cas, une hospitalisation psychiatrique d'urgence, qui peut être réalisée sans consentement si nécessaire. En revanche, un épisode dépressif caractérisé associé à un trouble bipolaire peut généralement être pris en charge en ambulatoire, sauf en présence de critères de gravité tels qu'une dépression mélancolique, psychotique ou mixte.

Dans toutes les situations, une hospitalisation se justifie en cas de :

- Risque suicidaire élevé ou de mise en danger
- Épisode avec perturbations importantes du comportement pouvant engendrer des conséquences délétères pour le patient et pour l'entourage et les soignants,
- Risque hétéro agressif, ou complications médico-légales

1.2. Traitements pharmacologiques

Le trouble bipolaire étant une maladie à forte composante biologique, les principales formes de traitement sont d'ordre biologique. Les traitements les plus courants sont pharmacologiques, mais il existe également d'autres traitements biologiques, comme la photothérapie, l'électroconvulsivothérapie et la stimulation magnétique transcrânienne.

1.2.a. Prise en charge aiguë de l'épisode maniaque

A - Examiner les principes généraux et évaluer l'état médicamenteux

Lors de l'examen d'un patient en état maniaque, il est important d'évaluer immédiatement les risques de comportements agressifs, de violence et de menace pour la sécurité d'autrui, le risque suicidaire, le degré d'insight et la capacité à adhérer au traitement, les comorbidités et la disponibilité d'un réseau de soutien psychosocial.

Un examen physique accompagné d'analyses de laboratoire doit être réalisé (NFS, glycémie à jeun, bilan lipidique à jeun, plaquettes, électrolytes et calcium, ASAT, ALAT, bilirubine sérique, TP et TTPa, analyse d'urine, toxicologie urinaire pour usage de substances, créatinine sérique, TFGe, clairance de la créatinine, TSH, ECG, test de grossesse, prolactine).

Avant d'initier un traitement pharmacologique pour un épisode maniaque, il faut écarter les symptômes secondaires à la consommation de drogues, aux médicaments ou à d'autres traitements. Tout traitement antidépresseur en cours doit être arrêté chez les patients présentant des épisodes maniaques. En effet, les antidépresseurs peuvent provoquer un virage maniaque et, lorsqu'ils sont prescrits sur le long terme, augmenter le risque de rechutes et d'accélération des cycles. Il faut également encourager les patients à arrêter les stimulants tels que la caféine et l'alcool.

B – Initier ou optimiser le traitement et vérifier l'observance

Pour tous les patients, il est recommandé que le traitement soit commencé avec une monothérapie ou une combinaison de traitements de première ligne.

- Monothérapie de 1^e ligne

Environ 50% des patients répondent à une monothérapie avec une amélioration significative des symptômes maniaques en 3 à 4 semaines. Les traitements recommandés incluent le lithium, la quétiapine, le divalproex, l'asénapine, l'aripiprazole, la palipéridone, la rispéridone et la cariprazine.

- Thérapie combinée de première ligne

Les antipsychotiques de 2^e génération, tels que la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole ou l'asénapine jouent un rôle central dans le contrôle des symptômes aigus. Leur combinaison avec du lithium ou du divalproex est également recommandée.

En moyenne, 20% de patients supplémentaires répondent mieux à la thérapie combinée, bien qu'elle puisse entraîner plus d'effets indésirables.

En cas d'échec des traitements oraux ou si le patient les refuse, les formulations intramusculaires doivent être envisagées. Les agents tels que l'aripiprazole IM (intramusculaire), le lorazépam IM, le loxapine inhalé et l'olanzapine IM sont recommandés en première ligne (3).

Par ailleurs, une surveillance clinique et paraclinique régulière est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement et détecter d'éventuels effets indésirables.(2)

C- Ajouter ou remplacer le traitement

Si les traitements de première ligne, seuls ou combinés, ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés, le passage ou l'ajout d'un autre agent de première ligne est recommandé. Les choix doivent être guidés par les données d'efficacité et la tolérance.

Si le patient ne répond toujours pas au traitement, les agents de deuxième ligne sont recommandés. Ces options incluent l'olanzapine, la carbamazépine, le ziprasidone ou l'halopéridol en monothérapie ou en combinaison avec du lithium ou du divalproex.

En cas d'échec des stratégies de première ligne et de deuxième ligne les options de troisième ligne sont recommandées et incluent des agents tels que la chlorpromazine, le clonazépam, la clozapine ou le tamoxifène.

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le cortex préfrontal droit à 110% du seuil moteur peut également être envisagée en combinaison avec une pharmacothérapie.

1.2.b. Prise en charge en phase aiguë de l'épisode dépressif caractérisé du trouble bipolaire

A - Évaluer l'état des traitements

Lors de l'examen d'un patient en état de dépression aiguë, il convient d'analyser la nature et la gravité de la dépression et des symptômes associés, le risque de suicide ou automutilation et la capacité à adhérer à un plan de traitement. Les examens de laboratoire doivent également être réalisés. Les résultats de cette évaluation globale doivent être utilisés pour déterminer le cadre de traitement le plus approprié (ambulatoire ou hospitalisation) en tenant compte de la sécurité.

B – Initier ou optimiser la thérapie et vérifier l'adhésion

Il est recommandé pour tous les patients d'initier un traitement pharmacologique avec un ou plusieurs agents de première intention disponibles. Le choix de l'agent ou des agents doit être discuté avec le patient et ses proches.

Les agents recommandés en première intention en monothérapie sont :

- La quétiapine à une dose recommandée de 300 mg/jour
- Le lithium, pour lequel les niveaux sériques doivent être maintenus entre 0,8 et 1,2 mEq/L
- La lamotrigine, à une dose cible minimale de 200 mg/jour
- La lurasidone

La lurasidone et la lamotrigine sont également recommandées en tant que traitements de première intention en association.

C – Ajouter ou changer de thérapie

Une amélioration après 2 semaines de traitement est considérée comme un bon prédicteur de réponse globale (sauf pour la lamotrigine en raison de sa titration lente). En cas de non-réponse, le dosage doit être optimisé et les problèmes d'adhésion identifiés et traités avant d'ajuster les stratégies de traitement. En principe, un remplacement est préféré à un ajout mais la combinaison de plusieurs traitements est souvent nécessaire. Toutes les options de première intention devraient être essayées à des doses adéquates et pendant une durée suffisante avant de passer à des options de deuxième intention.

En cas d'échec, une stratégie de deuxième ligne peut être envisagée. Elles comprennent :

- Une monothérapie avec divalproex
- L'ajout d'un antidépresseur (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : ISRS) en association avec le lithium/divalproex ou un antipsychotique atypique.
- L'électroconvulsivothérapie, particulièrement pour les patients résistants aux traitements et ceux nécessitant une réponse rapide, comme ceux souffrant de dépression sévère avec risque suicidaire imminent, catatonie ou dépression psychotique.
- La cariprazine

- La combinaison olanzapine-fluoxétine

Si le patient ne répond ni aux agents de première et deuxième ligne, ni à leurs combinaisons, les agents de troisième ligne peuvent être envisagés.

Ces choix incluent :

- Une monothérapie avec carbamazépine
- Des agents pouvant être utilisés en complément : aripiprazole, armodafinil, asénapine, lévothyroxine, modafinil, pramipexole, rTMS (stimulation magnétique transcrânienne répétée)

1.2.c. Prise en charge au long cours du trouble bipolaire

Il est très important d'instaurer un traitement complet, même après un premier épisode. Un traitement de maintien efficace, instauré au début de la maladie peut inverser les déficiences cognitives et préserver la plasticité cérébrale.

Le traitement efficace en phase aiguë doit généralement être poursuivi en phase de maintien, sauf exception, notamment avec les antidépresseurs, en raison des risques de virage maniaque.

A – Évaluer l'état des traitements

Les décisions de traitement doivent être discutées avec le patient, et adaptées à son historique clinique, ses réponses aux traitements précédents, la tolérance et la polarité dominante de sa maladie.

B – Initier ou optimiser la thérapie et vérifier l'adhésion

Les traitements utilisés en monothérapie étant les plus efficaces pour le traitement de maintien (1^e ligne) sont :

- Le lithium
- La quétiapine
- Le divalproate
- La lamotrigine

- L'asénapine

Les thérapies combinées de première ligne sont :

- La quétiapine en association avec lithium/divalproate : efficace pour prévenir tout épisode thymique, maniaque ou dépressif
- L'aripiprazole avec lithium/valproate

C- Caractéristiques cliniques orientant les choix de traitement

- Lithium : standard de référence, il est efficace pour prévenir les épisodes maniaques et dépressifs. Il est adapté pour les patients ayant une évolution clinique épisodique, des antécédents familiaux de troubles bipolaires et un faible taux de comorbidités.
- Lamotrigine : elle convient davantage aux patients présentant une polarité dépressive prédominante et une comorbidité anxieuse et a une efficacité limitée pour prévenir les épisodes maniaques.
- Quétiapine : elle est efficace pour les épisodes maniaques, dépressifs et mixtes.
- Asénapine : elle est adaptée pour prévenir la manie et la dépression mais est plus efficace contre la manie.

D – Ajouter ou changer de thérapie

En cas d'échec d'un traitement de première ligne, il est conseillé de le remplacer par un autre agent de première ligne ou d'en ajouter un autre.

Si le patient ne répond toujours pas, il faudra passer aux traitements de 2^e ligne comme par exemple :

- L'olanzapine : efficace pour prévenir les épisodes maniaques ou dépressifs mais entraîne des risques de syndrome métabolique
- La rispéridone injectable à action prolongée (toutes les deux semaines) en monothérapie ou en association : efficace pour prévenir les épisodes maniaques.
- La carbamazépine
- La palipéridone
- La lurasidone en thérapie combinée

En cas de non réponse du patient, il faudra envisager l'utilisation d'agents de 3^e ligne :

- Combinaison aripiprazole + lamotrigine : très efficace contre les rechutes maniaques
- Clozapine et gabapentine
- Combinaison olanzapine + fluoxétine : pour les patients ayant répondu à cette combinaison pour une dépression bipolaire (3)

(cf annexe 1).

2. Mécanismes d'action et posologie

2.1. Les sels de lithium

Le lithium module plusieurs voies cellulaires dans le cerveau impliquées dans la neuroplasticité et la neuroprotection.

L'inhibition de GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) joue un rôle central dans ses mécanismes thérapeutiques, elle va conduire à la régulation négative de la voie NF- κ B, ce qui entraînera une réduction des niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6.

L'inhibition de GSK-3 β entraîne une amélioration de la signalisation des neurotrophines comme le BDNF est observée.

Il inhibe également la protéine kinase C (PKC), jouant un rôle crucial dans l'excitabilité neuronale, la libération de neurotransmetteurs et la neuroplasticité.

De plus, il exerce également une action anti-inflammatoire en inhibant la production d'IL-1 β et en réduisant l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2), tout en augmentant l'expression des médiateurs anti-inflammatoires IL-2 et IL-10. Le lithium pourrait également moduler les processus inflammatoires des cellules gliales. (23,24)

En phase aiguë, la dose initiale de lithium est de 300 mg deux fois par jour, pour une lithémie cible de 0,8 à 1,2 mmol/L.

En traitement d'entretien, la dose initiale est également de 300 mg deux fois par jour, pour une lithémie cible de 0,6 à 0,8 mmol/L.(25)

(cf annexe 2).

2.2. Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques exercent une action sur les neurones en bloquant les récepteurs D2 de la dopamine, ce qui réduit les symptômes de la psychose. Ils bloquent également les récepteurs 5-HT2A de la sérotonine, augmentant la libération de la dopamine dans certaines régions du cerveau comme le striatum. Cette action contribue à améliorer les symptômes dépressifs. (26)

Concernant la quétiapine, la dose initiale recommandée est de 50 mg/jour.

Pour l'asénapine, la dose initiale est de 5 mg deux fois par jour. (25)

2.3. Les anticonvulsivants thymorégulateurs

2.3.a. Les dérivés de l'acide valproïque

L'acide valproïque et ses dérivés, sont de faibles bloqueurs des canaux ioniques sodiques, agissant comme un faible inhibiteur des enzymes désactivant l'acide-gamma-aminobutyrique (GABA), telles que la GABA transaminase.

La dose thérapeutique se situe généralement entre 1 000 et 1 500 mg/jour, mais elle peut atteindre un maximum de 2 000 mg/jour. (27)

2.3.b. La lamotrigine

Il s'agit d'un médicament antiépileptique appartenant à la classe des phényltriaazines. Cette molécule agit en inhibant les canaux sodiques voltage-dépendants, stabilisant les membranes neuronales présynaptiques et inhibant la libération de glutamate. Elle bloque également les canaux calciques. La posologie est d'installation progressive jusqu'à 400 mg/jour ou 200 mg en cas d'association au valproate de sodium. (28)

3. Le suivi de patients bipolaires, une approche multidimensionnelle

3.1. Modalités du suivi médical

3.1.a. Objectifs du suivi médical

Le suivi du patient est indispensable afin de prévenir les phases dépressives ou maniaques du trouble bipolaire ou des complications graves. Il permet de veiller à la stabilisation de l'humeur et prévenir les rechutes. Il contribue également à l'autonomisation du patient et le rétablissement des relations sociales et professionnelles de celui-ci. Enfin, un bon suivi permet de prévenir le risque de suicide, et de gérer les comorbidités psychiatriques et somatiques. Ainsi, le patient doit obligatoirement être suivi par un psychiatre afin d'être inscrit dans le rétablissement et parvenir à stabiliser la maladie.

3.1.b. Suivi médical

- Consultations et outils de suivi

Le patient pour lequel un diagnostic de trouble bipolaire est envisagé doit être adressé à un psychiatre pour confirmer le diagnostic, suivre le patient et/ou donner un avis spécialisé, en collaboration avec le médecin traitant, la famille et les proches. L'accord et l'adhésion du patient doivent être recherchés dans la mesure du possible. Une collaboration multidisciplinaire étroite entre professionnels de santé est indispensable : le psychiatre et le pédopsychiatre, le médecin traitant, le pédiatre, le personnel de santé au travail, le personnel de santé scolaire, etc. (29)

Une observance médicamenteuse (rigueur avec laquelle une personne suit le plan de traitement) de qualité est associée à une amélioration du pronostic de la maladie. (30,31)

- Thérapies médicamenteuses : surveillance des effets secondaires

La santé physique est à intégrer dans une prise en charge globale. La dimension psychiatrique prévalente des soins ne doit pas empêcher une évaluation physique initiale et régulière.

- Chez les patients sous traitement d'entretien par **lithium**, la fonction thyroïdienne et rénale ainsi que le calcium plasmatique doivent être évalués tous les 6 mois à l'initiation puis tous les ans.
- En effet, la toxicité rénale fait partie des effets connus que peut provoquer le lithium, incluant un diabète insipide néphrogénique, une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et une nécrose tubulaire aiguë. Les patients sous lithium peuvent également observer une prolongation anormale de leur QT ou d'anomalies de l'onde T, s'accroissant avec l'âge.
- Environ 60% des patients âgés sous traitement d'entretien par lithium présentent des anomalies de l'ECG. Le lithium peut également causer des symptômes d'hypothyroïdie, associée à un risque accru d'épisodes affectifs.
- Chez les patients traités à long terme par **divalproex** ; l'historique menstruel, le profil hématologique et les tests de la fonction hépatique doivent être réalisés tous les 3 à 6 mois au cours de la première année, puis annuellement.
- Les symptômes gastro-intestinaux doivent eux aussi être surveillés. Chez 35 à 45% des patients, le lithium et le divalproex sont fréquemment associés à des nausées, des vomissements et des diarrhées.
- Les patients sous **lamotrigine** ou carbamazépine doivent être informés des risques d'éruptions cutanées et de la possibilité de développer un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou une nécrolyse épidermique toxique.
- Des effets hématologiques peuvent survenir chez les patients traités par **carbamazépine**. Les paramètres hématologiques du patient doivent par conséquent être surveillés hebdomadairement au début, puis toutes les 2 à 4 semaines par la suite. De plus, les patients sous carbamazépine doivent surveiller leur natrémie au moins une fois par an, étant donné le risque d'hyponatrémie.
- Les patients bénéficiant d'un traitement d'entretien par **antipsychotiques** doivent surveiller leur poids tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les trois mois. La pression artérielle, la glycémie à jeun, et le profil lipidique doivent être évalués tous les 3 à 6 mois, puis chaque année.

En somme, les patients recevant un traitement doivent être régulièrement surveillés pour détecter les effets secondaires, y compris les variations de poids et d'autres événements indésirables tels que les symptômes extrapyramidaux.

Les principaux paramètres à surveiller sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 Recommandations de suivi ^a .						
	To	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Trimestrielle	Annuelle
Histoire personnelle/familiale	x					x
Poids et IMC	x	x	x	x	x	
Périmètre abdominal	x	x				x
Glycémie à jeun	x			x		x
Évaluation d'une anomalie lipidique	x			x		x
ECG ^b	x	x				x
Pression artérielle	x			x		x

^aLa fréquence des intervalles peut être plus rapprochée en fonction des données cliniques.
^bUn ECG de base est fortement recommandé et le contrôle dépend des facteurs primaires de risque cardiovasculaire.

Figure 9 : Tableau présentant les recommandations de suivi chez les patients bipolaires. (32)

- **Surveillance des concentrations sériques des médicaments**
- Les patients étant traités par du **lithium**, du **divalproex** ou de la **carbamazépine**, doivent faire surveiller régulièrement leur taux sérique de médicament. Cette mesure doit être réalisée environ 12 heures après la dernière dose. Il est recommandé d'obtenir deux mesures consécutives dans la fourchette thérapeutique pendant la phase aiguë pour le lithium et le divalproex, puis de répéter les mesures tous les 3 à 6 mois.
 - A propos du lithium, le taux sérique cible de celui-ci est de 0,8 à 1,2 mEq/L, tandis qu'en traitement d'entretien des taux de 0,6 à 1 mEq/L peuvent être suffisants. Une lithémie trop élevée peut être associée à un risque de dommages rénaux à long terme. A cet effet, les patients doivent tenir un carnet de suivi dans lequel sont rentrées les valeurs de la lithémie.
 - Concernant le divalproex, son taux sérique cible en phase aiguë est de 350 à 700 mM/L et il doit être mesuré 3 à 5 jours après le dernier ajustement de dose.

- Concernant la carbamazépine, la surveillance des taux sériques vise principalement à garantir que ceux-ci ne sont pas toxiques et à vérifier l'observance du traitement. La surveillance des taux sériques de carbamazépine peut donc être effectuée tous les 6 à 12 mois. (3)
- [Le suivi des médicaments à marge thérapeutique étroite : exemple du lithium](#)

Le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que la dose nécessaire pour avoir un effet thérapeutique est proche de la dose pouvant engendrer des effets indésirables. En effet, la zone thérapeutique du carbonate de lithium est comprise entre 0,8 et 1,2 mmol/L. Au-delà de 2 mmol/L, il s'agit d'une intoxication.

Après l'ingestion, le lithium est absorbé en moins de 2 heures. Après son absorption, le lithium est distribué lentement vers les tissus périphériques dont le système nerveux central.

Le temps d'équilibration cellulaire au travers de la barrière hémato-encéphalique serait d'environ 12 heures, ce qui signifie qu'il est important de doser la lithémie 12 heures après la dernière prise.

La demi-vie du lithium est d'environ 20 heures en situation physiologique normale, mais peut être prolongée en cas de déshydratation modérée ou sévère.

L'intoxication survient lorsque le lithium est accumulé dans l'organisme et ne peut plus être excrété correctement par le rein.

Les symptômes d'intoxication au lithium diffèrent selon le type de prise, la quantité de lithium présente dans l'organisme au moment de l'ingestion, le niveau d'hydratation et la fonction rénale de l'individu.

Lors d'une intoxication aiguë, on remarque des troubles gastro-intestinaux comme des nausées, vomissements et une diarrhée possible. Des symptômes neurologiques souvent absents initialement peuvent également survenir, comme des tremblements, une rigidité, une léthargie, pouvant aller jusqu'aux convulsions et au coma. Enfin, des anomalies cardiovasculaires peuvent être observées, comme des anomalies de l'onde T et une prolongation du QT.

En cas d'intoxication chronique, les symptômes habituels présents rapidement sont des tremblements, une ataxie, une dysarthrie, une léthargie, pouvant aller jusqu'aux convulsions et au coma. On peut également remarquer une anorexie du patient. Les symptômes rénaux sont importants : diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, néphrite interstitielle. On retrouve également des troubles cardiovasculaires, endocriniens, hématologiques et cutanés.

Cela nécessite une surveillance régulière de la lithémie, afin de garantir son efficacité clinique tout en prévenant tout risque de toxicité.

- [Prise en charge des comorbidités somatiques](#)

Il est très important que les patients atteints de troubles bipolaires respectent une bonne hygiène de vie. Ces personnes doivent éviter les facteurs de stress qui peuvent contribuer à d'éventuelles récurrences. Pratiquer une activité physique régulière et manger sainement participent à réduire ce stress. Elles doivent adopter un rythme régulier de vie et une bonne hygiène du sommeil. Il convient également d'éviter la consommation d'alcool, de tabac ou de drogues, qui favorisent la survenue d'épisodes bipolaires. (33)

[3.2. Approches complémentaires pour un suivi global](#)

[3.2.a. Les traitements psychosociaux](#)

- [La psychoéducation](#)

La psychoéducation, s'inscrivant dans la philosophie de l'éducation thérapeutique, fait partie des recommandations internationales de prise en charge dans les troubles bipolaires. (34)

Elle vise à informer les patients et leurs proches sur la nature des troubles bipolaires, les traitements, et les stratégies d'adaptation essentielles.

Les approches actuelles incluent l'apprentissage de compétences permettant d'identifier et de gérer les signes précurseurs des épisodes dépressifs et maniaques, la gestion du stress, la résolution de problèmes, ainsi que la réduction des effets du déni et de la stigmatisation.

Elle apporte également des conseils pour améliorer l'adhésion aux traitements et favoriser un mode de vie sain et adopter une bonne hygiène de vie.

Cette psychoéducation peut être dispensée sous forme individuelle ou en groupe.

Traditionnellement, elle repose sur des interactions directes avec un thérapeute, mais de nouvelles approches, telles que des outils numériques, des applications mobiles et des supports écrits, sont en cours d'évaluation.

Deux programmes de psychoéducation en groupe, destinés aux patients en phase euthymique, bénéficient d'une validation scientifique et de manuels de référence : le Barcelona BDs Program et le Life Goals Program. Ces interventions, accompagnées de support pratiques comme des guides et des fiches d'exercices sont reconnues comme des approches de première intention pour prévenir les rechutes. (3)

En France, à titre d'exemple, une équipe de plusieurs psychologues du pôle intersectoriel de réhabilitation psychosociale de l'hôpital Saint-Jean de Dieu a créé le programme Be'Positive. Celui-ci contient 24 séances déclinées en 4 modules : comprendre la maladie, gérer des émotions, gérer des pensées et orienter sa vie de façon positive. L'objectif final est de définir un plan d'action personnalisé pour limiter le risque de rechute. Le programme est animé par un psychologue et une Paire-Aidante de l'association ESPAIR. (35)

- [La psychothérapie](#)

La psychothérapie désigne une forme de traitement fondée sur un travail de parole entrepris avec un thérapeute. Elle vise à soulager la détresse du patient en l'incitant à exprimer ce qu'il ressent. Grâce au dialogue, le thérapeute aide le patient à adopter une nouvelle perspective, à identifier des comportements néfastes, et il lui présente des stratégies plus opportunes et constructives pour faire face aux problèmes de la vie. Un rapport de confiance entre patient et thérapeute est essentiel au succès de la psychothérapie.

Il existe plusieurs modèles de psychothérapie individuelle, qui se subdivisent en deux catégories générales : la psychothérapie structurée à court terme et la psychothérapie à long terme.

La thérapie à court terme se réalise sur 10 à 20 séances en moyenne, et met l'accent sur les problèmes présents.

La thérapie à long terme peut durer 1 an ou plus et offre au patient l'occasion d'exprimer ses diverses préoccupations liées au passé et au présent.

Dans cette forme de traitement, le thérapeute a un rôle moins actif, il se contente d'aider le patient à trouver lui-même les réponses à ses questions.

Un exemple de psychothérapie est la thérapie cognitivo-comportementale (TCC).

Cette thérapie est un exemple de psychothérapie structurée à court terme qui s'est montrée efficace dans le traitement de nombreux autres troubles. Elle repose sur l'idée selon laquelle les croyances et impressions profondément ancrées influent la perception de soi et du monde, ainsi que l'humeur et le comportement. L'objectif de la TCC est de mettre en lumière ces façons de voir et de les modifier afin d'améliorer l'humeur et les capacités fonctionnelles.

3.2.b. Les approches de neurostimulation

Chez les patients atteints de troubles bipolaires ne tolérant pas ou ne répondant pas suffisamment aux traitements médicamenteux ou psychothérapeutiques classiques, les techniques de neurostimulation peuvent être envisagées comme traitement de deuxième ou troisième ligne. Les deux plus courantes sont la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et l'électroconvulsivothérapie (ECT).

L'ECT a montré une efficacité de 60 à 80% dans les dépressions aiguës sévères et de 50 à 60% dans les cas de dépression résistante au traitement.

Ces résultats sont presque supérieurs à ceux du traitement médicamenteux pour lequel l'efficacité est estimée à 50% pour les dépressions modérées à sévères et 30% pour les dépressions résistantes.

Néanmoins, l'ECT est peu disponible dans les centres médicaux et son acceptabilité reste limitée en raison des effets indésirables cognitifs, souvent transitoires mais pouvant être plus marqués en cas de traitements prolongés ou d'électrodes bilatérales.

La rTMS, quant à elle, ne provoque pas d'effets cognitifs indésirables et est généralement bien tolérée. (25) Cette technique repose sur l'application d'un champ magnétique dans le cortex préfrontal. En stimulant cette zone, une libération de dopamine sera provoquée au niveau des noyaux gris centraux. Le principe est de poser une bobine en tangentielle sur le crâne. (36)

La forme la plus étudiée et approuvée par la FDA consiste à administrer des impulsions excitatrices de 10 Hz sur le cortex préfrontal gauche, 30 à 40 minutes par jour pendant 6 semaines.

Des innovations récentes dans la rTMS incluent l'utilisation d'une bobine plus large permettant de stimuler une plus grande portion du cortex préfrontal, ainsi qu'une stimulation plus courte et plus intense appelée stimulation theta burst, dont l'efficacité semble comparable à celle de la rTMS conventionnelle (10 Hz).

Un essai préliminaire a récemment évalué un protocole accéléré de stimulation theta burst administrant 10 sessions par jour pendant 5 jours et a montré des effets supérieurs par rapport aux traitements habituels chez les patients atteints de dépression résistante, bien que des études de plus grande ampleur soient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Une autre technique de neurostimulation est étudiée dans les dépressions unipolaires et bipolaires ; il s'agit de la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). C'est une méthode simple consistant à appliquer un courant électrique de faible intensité sur la région préfrontale afin de moduler l'excitabilité neuronale locale. Cette technique a été principalement étudiée dans la dépression unipolaire. Quelques études de petite taille ont été réalisées dans la dépression bipolaire mais leurs résultats sont mitigés et nécessitent des recherches supplémentaires avant une éventuelle application clinique.

Enfin, il existe des approches plus invasives de neurostimulation, telles que la stimulation du nerf vague et la stimulation cérébrale profonde, mais elles restent très peu étudiées pour le moment. (25)

3.2.c. Rôle des outils numériques et de la télémédecine

- [Le phénotypage numérique pour détecter les symptômes et épisodes thymiques dans le trouble bipolaire](#)

Le développement du phénotypage numérique s'étend rapidement dans le domaine des troubles bipolaires. Cela consiste à collecter des données, généralement à partir de smartphones, afin de surveiller le comportement, la cognition, l'humeur.

Cette approche pourrait donc faciliter la détection précoce des changements thymiques potentiellement problématiques, permettant ainsi une intervention précoce.

Une revue systématique évaluant les preuves sur l'utilisation des outils numériques portables pour détecter le trouble bipolaire, les états thymiques et les symptômes a recensé plusieurs études se répartissant en quatre catégories :

- Applications mobiles recueillant des données actives (ex : auto-évaluation de l'humeur) ou passives (ex : géolocalisation, nombre de pas, historique des appels et des messages, sommeil, etc.)
- Capteurs portables pour l'électrocardiographie et l'actigraphie
- Enregistrements audio-visuels permettant d'analyser le discours, les expressions faciales et les mouvements du haut du corps
- Outils multimodaux, combinant au moins deux des catégories ci-dessus

Une revue récente a permis de décrire un phénotype numérique des troubles bipolaires :

- Altérations du discours avec une réduction des pauses et de la fréquence fondamentale de la voix lors des épisodes dépressifs majeurs, tandis que ces caractéristiques étaient augmentées lors d'un épisode hypomaniaque
- Variabilité de la fréquence cardiaque réduite quel que soit l'état thymique
- Hypoactivité électrodermale en phase dépressive

Ce phénotypage numérique semble être prometteur dans la détection précoce des changements thymiques, mais présente des défis importants qui doivent être abordés.

Parmi ces défis, nous pouvons noter la fiabilité et la standardisation des données, les questions de confidentialité, d'éthique et de sécurité des données, l'acceptabilité des utilisateurs, l'engagement et l'accessibilité (inégalités d'accès et de répartition des ressources).

- [Les applications mobiles](#)

Les applications mobiles ont le potentiel d'offrir une psychoéducation et d'intégrer des notions clés des thérapies psychosociales telles que l'auto-surveillance, la détection et la gestion des épisodes thymiques, la stabilisation des routines quotidiennes, l'amélioration de la régulation émotionnelle, l'encouragement à l'adhésion du traitement médicamenteux.

Cependant, leur diffusion et leur adoption doivent être optimisées afin d'atteindre la population cible et maximiser leur impact.

Selon une enquête chez les patients bipolaires, l'application la plus utilisée pour le suivi de l'humeur est Daylio. Quant au suivi du sommeil, c'est l'application Fitbit qui est la plus employée. Ces applications étant conçues pour le bien-être général, nous pouvons nous demander pourquoi les applications spécifiquement conçues pour les troubles bipolaires ne touchent pas cette population. Nous pouvons alors supposer que ces applications ne sont peut-être pas assez attractives pour ces utilisateurs ou alors les patients ne sont peut-être pas suffisamment accompagnés pour choisir l'application la plus adaptée à leurs besoins.

Il est donc crucial de développer des stratégies de diffusion efficaces, en ciblant les patients et les professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.

En effet, les professionnels de santé jouent un rôle clé dans la diffusion et l'adoption des applications mobiles. Une enquête a révélé que seulement 48,8% d'entre eux discutent ou recommandent des applications mobiles aux patients bipolaires. La solution serait d'éduquer et former les professionnels de santé à l'usage des applications mobiles en psychiatrie.

L'engagement des utilisateurs étant crucial, certaines applications ont fait le choix de construire leur développement en co-conception avec des patients bipolaires. C'est le cas de LiveWell et PolarUs, deux applications centrées sur la qualité de vie, dont le développement a intégré des retours de patients tout au long du processus. (37)

- [La télépsychiatrie](#)

Il s'agit d'une branche de la télémédecine permettant d'offrir des soins psychiatriques à distance. Elle utilise les technologies de communication comme la visioconférence, les applications mobiles et les plateformes en ligne.

Selon une étude réalisée en 2022, principalement aux Etats-Unis, les données indiquent que le trouble bipolaire est pris en charge via la télépsychiatrie à un taux similaire aux consultations en présentiel et que le diagnostic par téléconsultation est fiable et comparable à celui réalisé en face à face. La consultation à distance permet ainsi d'améliorer l'accès au soin des populations éloignées.

Cependant, aucune étude n'a été menée exclusivement sur la télépsychiatrie chez les enfants bipolaires, il y a donc un manque de données sur les populations pédiatriques. En effet, chez l'enfant en particulier, l'observation du comportement, des interactions avec les parents et des signes physiques est essentielle pour le diagnostic, ce qui est difficile à détecter en télépsychiatrie. (38)

3.2.d. Implication dans des associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle clé dans la prise en charge globale des patients atteints de troubles bipolaires. Elles offrent un espace d'écoute, de soutien et de partage d'expériences, permettant de briser l'isolement souvent ressenti par les patients et leurs proches. Ces associations contribuent à améliorer la qualité de vie des patients et à renforcer leur autonomie face à la gestion de leur pathologie. En voici quelques exemples :

- L' UNAFAM

L'UNAFAM désigne « l'Union nationale de familles et amis de personnes malades et/ou handicapées psychiques ». Il s'agit d'une association accompagnant l'entourage de personnes vivant avec des troubles psychiques. Elle rassemble plus de 15 000 familles adhérentes à qui elle propose un accompagnement par des pairs dans 354 points d'accueil, afin de briser l'isolement et retrouver la force d'avancer.

Les bénévoles se relaient auprès des familles afin de les aider à sortir de l'isolement et retrouver la force d'avancer. Ils peuvent organiser un accueil en tête à tête ou dans le cadre de réunions informelles, des groupes de parole animés par des psychologues, des ateliers d'entraide, des conférences, formations...

Ils participent également à l'information sur les parcours de soins, les différents dispositifs de prise en charge, les structures et services adaptés. L'association porte une attention particulière à la représentation des personnes vivant avec des troubles psychiques et leur entourage auprès des instances et institutions sanitaires, médico-sociales et sociales de leur territoire. La sensibilisation et la lutte contre la stigmatisation fait également partie des actions de l'association. (39)

- [Argos 2001](#)

Argos 2001 offre aide et soutien aux personnes souffrant d'un trouble bipolaire ou à leurs proches. Cette association compte environ 1000 adhérents et plus de 4000 sympathisants. Elle fait entendre et défend la parole des usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique.

Son objectif principal est d'aider les personnes souffrant des troubles bipolaires à mieux gérer les difficultés liées à leur maladie. Pour cela, ils organisent des réunions régulières avec les membres de l'association. Leurs actions ont pour but d'aider les membres de l'association à avoir conscience des risques liés à cette maladie pour les prévenir ou les atténuer.

Ils participent à faciliter l'adaptation des collectivités locales et nationales à mieux prendre en charge les contraintes liées à cette maladie, et favorisent la formation des praticiens de santé sur les troubles bipolaires.

De manière générale, ils diffusent des informations sur les troubles bipolaires et participent à la promotion des thérapeutiques et des recherches visant à mieux connaître et soigner cette maladie. (40)

- [Bipolarité France](#)

Bipolarité France est une association dédiée à l'accompagnement et au soutien de personnes atteintes de troubles bipolaires. Composée uniquement de patients experts, elle œuvre pour que chacun devienne acteur de sa pathologie et auteur de sa vie.

Cette association organise des campagnes d'information et d'éducation. Les campagnes d'information ont pour but de sensibiliser sur la bipolarité. Cette sensibilisation est opérée par des outils de communication et des solutions numériques, des mobilisations lors des journées mondiales et de la semaine d'information de la santé mentale, ou encore avec le partenariat avec les acteurs privés et publics, nationaux et internationaux.

Quant aux campagnes d'éducation, elles ont lieu auprès des patients et de leur famille, des professionnels de santé pour aider à un diagnostic rapide et de l'industrie pharmaceutique.

Elle organise également un programme d'évènements de type culturels et artistiques, des conférences sur la maladie, la psychoéducation et la déstigmatisation.

Enfin, Bipolarité France a développé une application mobile intitulée « Mood Tracker », destinée aux patients atteints de troubles bipolaires. Elle a pour but de pouvoir enregistrer

son score d'humeur, de mettre des mots sur ses émotions et de tenir un journal de bord des traitements. (41)

3.2.e. Optimisation des parcours de soin

- [La fondation FondaMental et ses centres experts](#)

- Présentation de la fondation FondaMental :

Créée en 2007 par le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche afin de soutenir la recherche et l'innovation en santé mentale, la fondation FondaMental s'engage à relever le défi de la psychiatrie de précision. Elle mobilise ses équipes pour l'innovation, l'efficacité et la précision des diagnostics et des stratégies thérapeutiques pour que les patients puissent bénéficier d'un bilan diagnostique complet et d'un traitement adapté au bon moment.

Cette fondation est à l'initiative d'une grande partie des progrès de la recherche.

Les progrès de l'imagerie, de la génomique et de la métagénomique permettent d'identifier des sous-groupes homogènes de patients, de les diagnostiquer précisément et de proposer à chacun un traitement adapté.

Cette fondation de coopération scientifique s'est fixé quatre missions :

- Améliorer le diagnostic précoce, la prise en charge et le pronostic
- Accélérer la recherche et l'innovation en psychiatrie
- Diffuser les savoirs
- Briser les préjugés

Dans le cadre de sa mission de soin, la fondation FondaMental a mis en place un modèle novateur pour accompagner les patients : les Centres Experts FondaMental. Ces centres incarnent les valeurs fondamentales de la Fondation en créant un cercle vertueux entre soins et recherche clinique. Ils permettent aux patients de bénéficier de la psychiatrie de précision.

Les Centres Experts FondaMental offrent une évaluation spécialisée, systématique et standardisée pour les patients souffrant de dépression résistante, de schizophrénie, de troubles bipolaires ou de troubles du spectre de l'autisme.

À ce jour, 53 centres experts ont été déployés sur le territoire, accueillant plus de 20 000 patients.

Après 10 années de fonctionnement, leurs résultats sont prometteurs : réduction de moitié des hospitalisations, amélioration de l'observance thérapeutique, diminution des symptômes, et meilleure prise en charge des comorbidités somatiques, notamment les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité chez les personnes atteintes de troubles mentaux. (42)

- Le parcours patient dans les centres experts FondaMental :

Un médecin traitant ou un psychiatre adresse le patient à un centre expert. Puis une première consultation psychiatrique permet de faire un point global sur son état de santé. Si cela est jugé nécessaire par le psychiatre, une équipe multidisciplinaire réalise plusieurs semaines après, un bilan médical complet (somatique, psychiatrique, psychologique et cognitif).

Le patient est alors reçu par un infirmier et réalise une prise de sang, un électrocardiogramme ou la mesure de sa tension artérielle. Le patient est ensuite vu par un psychiatre pour évaluer les symptômes de sa maladie, leur évolution et les traitements en cours. Enfin, un psychologue explore ses émotions, sa mémoire, son attention, sa compréhension et sa concentration.

A la fin, un diagnostic est posé et un compte-rendu détaillé accompagné de recommandations de prise en charge sont remis au patient et à son médecin.

L'équipe hospitalière réalise un suivi annuel pour faire le point sur l'évolution de la maladie et le bénéfice des recommandations proposées.

En parallèle, l'ensemble des données cliniques et biologiques sont anonymisées et mises à la disposition des chercheurs (avec le consentement du patient).

Ceci permet à chaque patient de bénéficier d'un diagnostic fiable et un traitement sur-mesure. On parle de médecine de précision, une approche jouant un rôle central dans les avancées actuelles en psychiatrie. (43)

III- L'essor de la médecine de précision dans les troubles bipolaires

1- L'importance croissante de la médecine de précision en psychiatrie

Aujourd'hui, les traitements utilisés dans les troubles bipolaires sont en grande partie non spécifiques. Le développement de nouveaux médicaments est entravé par de larges catégories diagnostiques avec une approche standardisée « unique pour tous ». De plus, les mécanismes sous-jacents aux maladies psychiatriques et aux traitements conventionnels sont encore mal compris. (44)

1.1. Définition et principes de la médecine de précision

La médecine de précision vise à personnaliser le diagnostic et le traitement des troubles mentaux en intégrant des données biologiques, génétiques, environnementales et individuelles. La médecine de précision en psychiatrie cherche à identifier des mécanismes précis sous-tendant les maladies mentales afin de développer des traitements plus ciblés, précis et efficaces. L'intérêt d'une telle approche a initialement été démontrée en oncologie, où certains types de tumeurs présentent des signatures d'expression génique ou des mutations de l'ADN prédisant la réponse à des traitements ciblant spécifiquement les voies moléculaires altérées. (25)

Le programme de recherche exploratoire PROPSY, sélectionné dans le cadre de France 2030 et co-piloté par l'INSERM et le CNRS, avec le soutien de la Fondation Fondamental, incarne l'ambition d'investir dans la médecine de précision.

Ce projet repose sur l'utilisation de technologies de pointe (imagerie cérébrale, génomique, intelligence artificielle) afin non seulement d'affiner le diagnostic des troubles psychiatriques, mais aussi d'identifier des sous-groupes homogènes au sein de pathologies particulièrement hétérogènes.

Ce programme va permettre de conduire une grande cohorte appelée « French Mind » qui va permettre aux patients d'avoir accès à un phénotypage approfondi où l'on recueille des données cliniques, comportementales, somatiques, cognitives, digitales. Cela va permettre d'analyser les échantillons recueillis avec des outils génomiques, métabolomiques,

protéomiques, épigénétiques et immunologiques qui vont permettre de compléter cette évaluation par de l'imagerie cérébrale et de l'électrophysiologie. Ensuite, les chercheurs explorent les mécanismes identifiés dans le cadre de cette cohorte, à l'aide de modèles animaux, afin de réaliser des essais cliniques avec des traitements ciblant des mécanismes dans des sous-groupes spécifiques. Puis après avoir monté des partenariats public-privé, l'objectif sera d'informer, former et impliquer les patients et leurs proches, les professionnels de santé, les chercheurs et les décideurs. Cette approche se développe également beaucoup à l'international. (45,46)

1.2. Intérêt dans les troubles bipolaires

L'objectif de la médecine de précision en psychiatrie est d'apporter une transformation majeure dans la prise en charge des patients, en optimisant la qualité des soins, en réduisant les inégalités d'accès aux traitements et en diminuant la mortalité prématurée associée aux maladies mentales, encore nettement plus élevée que dans la population générale.

Au-delà des enjeux médicaux, les troubles psychiatriques constituent également un défi sociétal majeur. L'adoption d'une approche personnalisée et ciblée en psychiatrie, grâce à la médecine de précision, est donc une nécessité pour améliorer significativement la prise en charge et l'efficacité des traitements des troubles mentaux. Dans une pathologie à hétérogénéité clinique comme les troubles bipolaires, le développement de nouvelles thérapies ciblant des mécanismes physiopathologiques spécifiques, chez des patients sélectionnés, constitue une avancée majeure permettant de personnaliser le traitement. (44,46)

De ce fait, une remise en question est en cours en psychiatrie, remettant en question la nosologie conventionnelle regroupant des entités cliniques chevauchantes, comorbides et hétérogènes. La recherche doit donc identifier des sous-groupes diagnostiques homogènes, avec des dimensions symptomatiques transdiagnostiques associées à des anomalies physiopathologiques spécifiques. (46)

La psychiatrie de précision nécessite une cible exacte, un biomarqueur spécifique (permettant de sélectionner un sous-groupe spécifique de patients), une mesure objective d'efficacité.

2- Axes de recherche en psychiatrie de précision

2.1. L'application de l'intelligence artificielle en psychiatrie

Aujourd'hui, l'intelligence artificielle (IA) est couramment utilisée pour faciliter la détection précoce des maladies, comprendre la progression des pathologies, optimiser le choix et le dosage des médicaments, ainsi que pour découvrir de nouveaux traitements.

L'atout majeur de l'IA est sa capacité à analyser rapidement de nombreuses données biomédicales mais également des motifs subtils et des facteurs de risque qui ne pourraient pas être immédiatement apparents pour les cliniciens humains.

L'apprentissage automatique (machine learning) est une branche de l'IA qui étudie des algorithmes informatiques capables de s'améliorer automatiquement à partir de l'expérience. Ces algorithmes formulent des prédictions ou des décisions sans être explicitement programmés. Ce machine learning offre de nombreuses promesses pour la psychiatrie : il permet de modéliser les maladies psychiatriques, identifier de nouveaux traitements, développer des stratégies de prévention, construire des modèles prédictifs et fournir des indicateurs objectifs et comparables de précision diagnostique.

L'apprentissage profond (deep learning) est une sous-branche de l'apprentissage automatique reposant sur des réseaux neuronaux multicouches. Il permet d'extraire des caractéristiques avancées des données d'entrée pour produire des prédictions plus précises. En psychiatrie, le deep learning est particulièrement adapté à la classification diagnostique, en identifiant des anomalies structurelles et fonctionnelles subtiles du cerveau, qui distinguent les patients psychiatriques de sujets sains. Cela permet également d'intégrer des informations multimodales (IRM, PET scanner) pour améliorer la précision des diagnostics.

En somme, l'intelligence artificielle présente de nombreux avantages en psychiatrie :

- Surveillance de l'évolution de symptômes, de la progression du traitement et l'observance médicamenteuse
- Amélioration du taux de diagnostic précoce et réduction du taux de mauvais diagnostics
- Développement de stratégies thérapeutiques optimales, évaluation de l'efficacité des traitements
- Économie de ressources médicales et réponse à la pénurie de services en santé mentale

Cependant, quelques limites restent en questionnement :

- Taille d'échantillon réduite, entraînant un surapprentissage du modèle
- Manque d'empathie et de compassion, ainsi que d'une normalisation dans l'analyse des données et la restitution des résultats
- Incapacité à expliquer le fonctionnement de la « boîte noire » dans le processus décisionnel de l'IA
- Problèmes éthiques liés à la confidentialité des données personnelles et médicales

Malgré ces limites, les efforts d'optimisation vont progressivement permettre de pallier ces obstacles. Face à l'augmentation de la demande en soins de santé mentale et à la réduction du nombre de psychiatres, l'IA représente une opportunité pour élargir l'accès aux outils de diagnostic et améliorer les décisions pronostiques grâce à des modèles algorithmiques alignés sur des évaluations cliniques. (cf annexe 3) (47)

2.2. Diagnostic différentiel entre trouble dépressif majeur et trouble bipolaire à partir de la morphométrie basée sur les voxels

A titre d'exemple, dans une étude publiée récemment, des chercheurs ont utilisé la morphométrie basée sur les voxels (VBM), pour classifier le trouble dépressif majeur (TDM) et le trouble bipolaire avec une grande précision. Le classificateur basé sur la VBM a surpassé celui basé sur l'épaisseur corticale. Cela s'explique par le fait que l'analyse de l'épaisseur

corticale ne mesure qu'un aspect de la matière grise tandis que les données VBM fournissent une mesure plus globale, intégrant l'épaisseur corticale, la surface et le pliage cortical.

Généralement, dans les études portant sur le volume de la matière grise chez les patients atteints de troubles bipolaires, une réduction de ce volume était observée, ainsi qu'une réduction de l'épaisseur corticale du gyrus supramarginal (cf annexe 4). Le gyrus supramarginal est impliqué dans la mémoire de travail verbale et l'empathie. En effet, les patients atteints de troubles bipolaires présentent des déficits en mémoire de travail verbale et des déficits d'empathie, contrairement aux patients ayant un trouble dépressif majeur. La seule région où une augmentation du volume de matière grise augmentait la probabilité d'un diagnostic de trouble bipolaire était le gyrus frontal supérieur dorsolatéral droit (cf annexe 5).

Une méta-analyse a montré une plus forte réduction du volume de matière grise chez les patients ayant un trouble dépressif majeur par rapport (TDM) aux témoins. Cette région est impliquée dans l'introspection. Les patients dépressifs ont souvent des difficultés avec l'introspection, ruminant et se focalisant sur des sentiments de dévalorisation, au lieu d'adopter une vision plus réaliste d'eux-mêmes. Les résultats suggèrent que les déficits structurels dans cette région sont associés au TDM mais non aux troubles bipolaires. (48)

2.3. Identification de sous-types transdiagnostiques à partir de l'amplitude des fluctuations à basse fréquence (ALFF)

Une autre étude datant de 2021 a utilisé une approche d'agrégation de clusters pour identifier des sous-types transdiagnostiques de troubles psychiatriques majeurs (troubles bipolaires, schizophrénie et trouble dépressif majeur). Les chercheurs ont procédé à une analyse de l'amplitude des fluctuations à basse fréquence (ALFF) (cf annexe 6).

Deux sous-types distincts ont été identifiés, présentant des schémas différenciés de déséquilibre fonctionnel entre les régions frontales et postérieures du cerveau, en comparaison aux sujets sains :

- Troubles psychiatriques majeurs archétypaux (60%)

Ces patients présentaient une augmentation significative de l'ALFF dans les régions frontales (cortex préfrontal, système limbique, paralimbique et striatum) et une diminution significative de l'ALFF dans les régions postérieures (cortex sensorimoteur primaire et cortex associatif unimodal). Une réduction de l'épaisseur corticale et de l'intégrité de la substance blanche dans plusieurs régions cérébrales a aussi été observée. On observait également une association avec des scores de risque polygénique élevés et une expression enrichie des gènes de vulnérabilité dans les tissus cérébraux. Enfin, les patients sous traitement présentaient une sévérité symptomatique plus faible que ceux non traités.

- Troubles psychiatriques majeurs atypiques (40%)

Ces patients présentaient une diminution significative de l'ALFF dans les régions frontales et une augmentation significative de l'ALFF dans les régions postérieures, mais aucune différence significative de sévérité des symptômes entre patients sous traitements et non traités n'a été observée.

Ainsi, ces résultats suggèrent que le déséquilibre fonctionnel entre les régions frontales et postérieures, mesuré via l'ALFF, constitue un nouveau biomarqueur transdiagnostique potentiel permettant de différencier les sous-types de troubles psychiatriques majeurs.

Ces découvertes pourraient avoir des implications majeures pour la médecine de précision en psychiatrie. (49)

2.4. Diagnostic différentiel entre troubles bipolaires et schizophrénie à partir de biomarqueurs sanguins et cognitifs

Dans les troubles bipolaires et la schizophrénie ; des altérations cognitives, inflammatoires et immunologiques sont observées. Cependant, ces modifications ne respectent pas toujours les frontières diagnostiques et présentent une grande variabilité interindividuelle.

Dans une étude récente, des chercheurs ont développé un modèle probabiliste d'intégration de données combinant des biomarqueurs immunitaires et inflammatoires issus du sang périphérique ainsi que des biomarqueurs cognitifs, analysés via des algorithmes

d'apprentissage automatique, afin de prédire le diagnostic des troubles bipolaires et de la schizophrénie.

Au total, 416 participants ont été inclus dans l'étude avec 323 sujets analysés pour les biomarqueurs sanguins, 372 pour les biomarqueurs cognitifs et 279 pour la combinaison des deux domaines.

Une analyse multivariée a été réalisée pour explorer les corrélations entre les biomarqueurs et identifier si plusieurs analytes combinés permettent une meilleure distinction entre cas et témoins.

Concernant les patients bipolaires vs les patients témoins, les biomarqueurs sanguins les plus informatifs étaient les IgG1, IgG2, IgG3, les anticorps anti-cardiolipine A (ACA A), et le biomarqueur cognitif le plus informatif était la détérioration WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale). Les biomarqueurs sanguins étaient les plus performants pour différencier les patients atteints de troubles bipolaires des patients témoins.

Dans le cas des patients schizophrènes vs les patients témoins, les biomarqueurs sanguins les plus informatifs étaient la présence du cytomégalo virus (CMV), de l'herpès virus simplex 2 (HSV2), et le Toxoplasma Gondii. A propos des biomarqueurs cognitifs, les plus informatifs étaient le rappel immédiat différé (CVLT SDCR) et le rappel différé à long terme (CVLT LDCR). Les biomarqueurs cognitifs étaient les plus performants pour différencier les patients atteints de schizophrénie des patients témoins.

En résumé, les résultats de l'étude pourront mener à la mise au point d'outils de diagnostic plus fiables pour les troubles bipolaires et la schizophrénie, qui pourraient être intégrés à la pratique clinique de routine. Les biomarqueurs utilisés dans l'étude sont disponibles dans les laboratoires, ce qui signifie que la mise en œuvre de ces tests diagnostiques pourrait être réalisable sans formation ou ressources supplémentaires. Cependant, l'étude souligne la nécessité d'une validation indépendante de ces résultats, suggérant que des recherches supplémentaires pourraient affiner ces modèles et explorer des biomarqueurs supplémentaires. (50)

3- Vers un ciblage de précision

3.1. Les psychédéliques et le ciblage des récepteurs 5-HT2A

Les psychédéliques, composés qui modifient la conscience en agissant sur les récepteurs de la sérotonine dans le cerveau, sont un véritable accélérateur de recherche pour la pharmacologie. Les effets des psychédéliques sur le cerveau peuvent être considérés à plusieurs niveaux : moléculaire, cellulaire, des circuits et des réseaux. Au niveau moléculaire, les psychédéliques activent les récepteurs à la sérotonine à des concentrations nanomolaires, en particulier les 5-HT2A. La liaison des psychédéliques tryptamines et ergolines aux récepteurs 5-HT2A dans le cerveau est nécessaire pour les effets de la modification de la conscience des composés. (51)

Les recherches ont commencé à reprendre à la fin des années 1990 dans quelques institutions aux Etats-Unis et en Europe. Elles se sont considérablement accélérées au cours des dix dernières années, et un nombre croissant de personnes estiment que la pharmacologie des psychédéliques pourrait représenter une nouvelle ère dans les thérapies psychiatriques. La plupart des études cliniques publiées se sont concentrées sur la psilocybine.

Un article de l'Université Johns Hopkins a montré par une étude randomisée, en double aveugle et croisée, que des doses élevées de psilocybine (22 ou 30 mg/70 kg) amélioraient de manière significative et durable les symptômes d'anxiété et de dépression, la qualité de vie et le sentiment d'optimisme chez 80% des participants.

D'autres études récentes ont exploré l'utilisation de la psilocybine pour traiter dans le trouble dépressif majeur.

Dans les deux études, les patients ont montré une amélioration marquée de la dépression.

Parallèlement, des chercheurs ont étudié l'usage de la MDMA combinée à une psychothérapie pour traiter le stress post-traumatique, et ont obtenu des résultats extrêmement prometteurs.

Suite à ces résultats prometteurs, la Food and Drug Administration (FDA) a accordé à la psilocybine et à la MDMA le statut de « breakthrough therapy » (thérapie révolutionnaire) pour le traitement de la dépression et du syndrome de stress post-traumatique. Ceci reconnaît

les données préliminaires encourageantes et accélère le processus d'approbation réglementaire aux Etats-Unis, sous réserve que les données continuent d'être positives.

Dans un article paru en 2023, des chercheurs se sont demandés comment les psychédéliques en activant les récepteurs 5-HT2A pouvaient favoriser la croissance neuronale alors que la sérotonine, ligand naturel de ces mêmes récepteurs n'induisait pas les mêmes effets de plasticité neuronale.

Lors de cette étude ils ont découvert que les récepteurs 5-HT2A ne sont pas uniquement membranaires mais aussi intracellulaires.

En effet, en étudiant l'action des psychédéliques sur les récepteurs, ils ont découvert que grâce à leurs propriétés physico-chimiques les rendant perméables aux membranes, ils peuvent pénétrer dans les cellules et activer des récepteurs 5-HT2A intracellulaires. Ainsi, ils favorisent la croissance des neurones corticaux. Quant à la sérotonine, ses propriétés physico-chimiques l'empêchent d'entrer dans les cellules par diffusion passive à travers les membranes non polaires. Ainsi, une forme de sélectivité fonctionnelle appelée biais de localisation, explique la différence dans la signalisation cellulaire induite par la sérotonine et les psychédéliques.

Dans la physiopathologie des maladies mentales telles que la dépression, la dérégulation du cortex a été hypothétisée comme jouant un rôle significatif, notamment une diminution de la complexité de l'arborisation dendritique et une réduction de la densité des épines dendritiques.

Les antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, peuvent corriger ces déficits après un traitement chronique.

Une nouvelle classe de composés thérapeutiques, connus sous le nom de psychoplastogènes, se distingue des ISRS par leur capacité à produire des effets rapides et durables sur la plasticité structurelle et le comportement après une seule administration. Cette classe de thérapie inclue à la fois la kétamine et les psychédéliques sérotoninergiques. Ce sont des agonistes des récepteurs 5-HT2A de la sérotonine, capables d'induire des changements profonds dans la perception, la cognition et l'humeur. Ils favorisent également la neuroplasticité structurelle et fonctionnelle corticale. (52)

Les analogues de l'ibogaïne sont un exemple de psychoplastogènes. Il s'agit d'agonistes puissants des 5-HT_{2A}, dérivés de l'ibogaïne, un psychédélique extrait de la plante *Tabernanthe iboga*. Les chercheurs ont cherché à savoir quelles fonctions chimiques de la structure de l'ibogaïne sont responsables de la promotion de la croissance neuronale. Ils ont découvert que les analogues dépourvus du groupe tétrahydroazépine ne stimulaient pas la croissance neuronale. Ils ont ensuite optimisé un dérivé de l'ibogaïne nommé ibogainalog (IBG) en déplaçant le groupe méthoxy de la position 5 à la position 6, ce qui lui fait perdre ses effets hallucinogènes. Ils ont ainsi obtenu un nouveau dérivé nommé tabernanthalog (TBG). Puis, les effets du TBG sur la croissance des dendrites a été évalué sur un modèle animal, et celui-ci a bien augmenté l'arborisation dendritique des neurones corticaux. Les effets anti-dépresseurs ont également été démontrés.(53)

Contrairement aux antidépresseurs classiques qui ont une action plus globale, les psychoplastogènes peuvent cibler spécifiquement des voies biologiques altérées dans les troubles psychiatriques. Ces composés sont optimisés chimiquement pour maximiser les effets thérapeutiques et réduire les effets secondaires. En fonction des biomarqueurs et des profils de plasticité neuronale, ces traitements seront personnalisés. En résumé, les psychoplastogènes s'inscrivent pleinement dans le paradigme de la psychiatrie de précision.

3.2. La stimulation électrique d'une région précise par interférence

Des ingénieurs ont réalisé une étude sur 24 volontaires afin d'explorer la contribution causale de certains motifs d'activité oscillatoire au sein du striatum humain. Pour cela, ils ont exploité une technique de stimulation cérébrale profonde non invasive développée récemment, appelée stimulation transcrânienne par interférence temporelle (tTIS). Dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle, les participants ont suivi un exercice d'apprentissage moteur basé sur le renforcement, combiné à de la neuroimagerie.

Deux fréquences de stimulation ont été testées : 80 Hz (haute fréquence) et 20 Hz (basse fréquence).

Les résultats ont montré que la tTIS appliquée au striatum à 80 Hz a aboli les bénéfices du renforcement sur l'apprentissage moteur. Cet effet était lié à une modulation sélective de

l'activité neuronale dans le striatum. En revanche, la stimulation à 20 Hz n'a eu aucun effet sur l'apprentissage. Les participants continuaient à apprendre et à s'améliorer grâce au renforcement.

En outre, la stimulation à 80 Hz, a augmenté l'influence neuromodulatrice du striatum sur les régions frontales impliquées dans l'apprentissage moteur par renforcement, ce qui n'est pas le cas pour la stimulation à 20 Hz.

En montrant que la tTIS pouvait moduler de manière sélective et non invasive un mécanisme striatal impliqué dans l'apprentissage par renforcement, cette étude va permettre d'élargir les outils pour étudier les relations causales entre les structures profondes du cerveau et les comportements humains. (54)

3.3. Les agonistes biaisés

Si l'étude présentée précédemment a démontré l'impact de la stimulation électrique, des approches pharmacologiques s'appuient sur ce même concept en développant des molécules ciblées, se fixant sur une famille de récepteurs précise, dans une région spécifique du cerveau. Il s'agit d'« agonistes biaisés ». C'est un développement récent et potentiellement révolutionnaire dans le domaine de la pharmacologie des récepteurs.

Un agoniste biaisé est un ligand qui, en se liant à un récepteur, favorise sélectivement certaines cascades de signalisation cellulaire tout en limitant d'autres. Les récepteurs couplés aux protéines G peuvent activer plusieurs voies intracellulaires comme les protéines G, les β -arrestines, ou les voies secondaires comme pERK, mTOR, etc. Un agoniste biaisé pourrait par exemple activer fortement la voie des protéines G, responsable de l'effet thérapeutique, mais inhiber la voie des β -arrestines (liée aux effets secondaires).

Les récepteurs 5-HT_{1A}, exercent un contrôle majeur sur la signalisation sérotoninergique dans diverses régions du système nerveux central. Ils ont été étudiés dans le contexte de l'agonisme biaisé car leurs ligands présentent une efficacité partielle, une instabilité métabolique et des profils multi-récepteurs, entravant leur potentiel thérapeutique.

L'un des défis majeurs est donc de développer des composés capables d'activer sélectivement les récepteurs 5-HT_{1A} dans les régions cérébrales les plus pertinentes pour la pathologie ciblée, tout en évitant les effets secondaires dus à l'activation d'autres sous-populations de récepteurs.

Par exemple, dans la dépression, l'activation des auto-récepteurs des noyaux du raphé inhibe la libération de sérotonine et réduit l'efficacité des antidépresseurs tels que les ISRS. Le délai d'action des ISRS est partiellement dû au temps nécessaire pour que les auto-récepteurs deviennent désensibilisés, afin que l'activation des récepteurs post-synaptiques ait lieu. Ce délai représente un besoin médical pour une approche de psychiatrie de précision ciblant les récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques dans les régions du cerveau impliquées dans l'efficacité thérapeutique, sans activer les auto-récepteurs 5-HT_{1A}.

Une nouvelle génération d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}, chimiquement innovants, hautement sélectifs et très efficace a été caractérisée au cours de ces deux dernières décennies :

- Le NLX-101 : il active préférentiellement les récepteurs 5-HT_{1A} post-synaptiques du cortex préfrontal et présente des effets antidépresseurs puissants sans activer les auto-récepteurs du raphé.
- Le NLX-112 (befiradol) : il active principalement les autorécepteurs dans les noyaux du raphé.
- F12714 : il montre une forte sélectivité pour les récepteurs 5-HT_{1A} avec un biais marqué pour certaines voies intracellulaires (pERK, β -arrestine).

Dans le contexte des récepteurs 5-HT_{1A}, les agonistes biaisés ouvrent des perspectives prometteuses en psychiatrie de précision pour le traitement de la dépression, des troubles anxieux, et même de la maladie de Parkinson, grâce à leur ciblage d'une région cérébrale et de voies de signalisation pertinentes.(55)

4- Les biomarqueurs de réponse aux traitements : un enjeu central de la médecine de précision

4.1. Caractérisation de biotypes pour pouvoir personnaliser le traitement par antidépresseur

Afin de permettre une stratification des patients et de comprendre les anomalies physiopathologiques spécifiques de chaque patient, une équipe américaine a réalisé une très longue étude. Celle-ci a été effectuée sur 801 patients souffrant de dépression et d'anxiété lorsqu'ils étaient sans traitement et après randomisation vers une pharmacothérapie ou une thérapie comportementale (n=250). Ces patients ont subi une IRM fonctionnelle, il s'agit d'une IRM mesurant les variations du flux sanguin associées à l'activité neuronale. L'IRMf détecte ces variations grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), qui mesure les différences entre l'hémoglobine oxygénée et désoxygénée dans le sang.

Les scanners ont été réalisés deux fois : une fois au repos et une autre lors de tests de fonctions cognitives et émotionnelles.(56)

L'analyse s'est concentrée sur les circuits cérébraux déjà connus pour être impliqués dans la dépression :

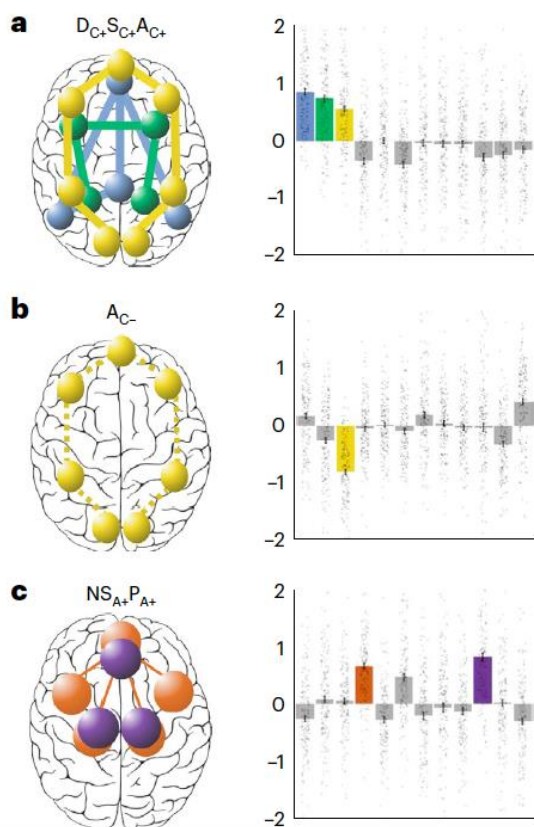
- **Mode par défaut (D)** : Activé lorsque l'esprit est au repos, sans tâche particulière.
- **Saillance (S)** : Permet de détecter les stimuli les plus importants dans l'environnement.
- **Attention (A)**
- **Circuit des émotions négatives** activé par des stimuli tristes (**NS**)
- Circuit des émotions négatives activé par des menaces conscientes (NTS)
- Circuit des émotions négatives activé par des menaces inconscientes (NTC)
- **Circuit des émotions positives (P)**
- **Circuit cognitif (C)**

À l'aide d'une technique d'apprentissage automatique, les chercheurs ont pu classer l'activité cérébrale des participants en **six biotypes distincts**. Ces biotypes ont montré une cohérence avec leur taxonomie théorique et se distinguaient par les symptômes, les performances

comportementales aux tests cognitifs informatisés généraux et émotionnels, ainsi que par la réponse à la pharmacothérapie et à la thérapie comportementale.

Ils ont nommé chaque biotype selon les caractéristiques qui le distinguent de la référence saine. Chaque circuit est désigné par une lettre, la caractéristique distinctive du circuit est indiquée en indice, et la direction du dysfonctionnement est notée par + ou -. L'indice x indique que le sixième biotype n'est pas défini par un dysfonctionnement marqué des circuits. (56,57)

- **Type 1** : Connectivité accrue dans les circuits du mode par défaut, de la saillance et de l'attention (**DC+ SC+ AC+**)
- **Type 2** : Réduction de la connectivité dans le circuit de l'attention (**AC-**)
- **Type 3** : Hyperactivité dans les circuits des émotions négatives et positives (**NSA+ PA+**)
- **Type 4** : Augmentation de l'activité dans le circuit cognitif (**CA+**)
- **Type 5** : Réduction de la connectivité dans le circuit des menaces inconscientes et activité diminuée dans le circuit cognitif (**NTCC- CA-**)
- **Type 6** : Absence de perturbation marquée (**DX SX AX NX PX CX**)



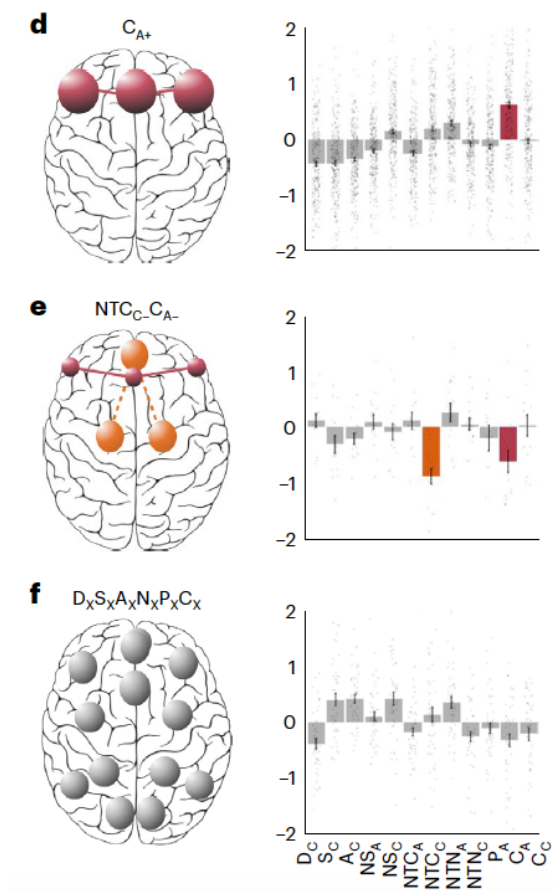


Figure 10 : Images schématiques des circuits illustrant le profil de dysfonctionnement définissant chaque biotype (étiquetés de a à f). (57)

→ Les sphères représentent les régions au sein de chaque circuit définissant le biotype, et la taille des sphères indique l'ampleur de la déviation d'activation par rapport à la référence saine. L'épaisseur des lignes reliant les sphères reflète les déviations de connectivité.

→ Les graphes en colonnes montrent l'activité moyenne dans les régions définissant chaque circuit ou la connectivité moyenne entre ces régions (58).

Plusieurs essais cliniques ont intégré l'IRMf afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs des résultats de la pharmacothérapie chez les patients souffrant de dépression. Ces essais comprennent notamment :

- **PReDiCT** (Predicting Response to Depression Treatment),
- **EMBARC** (Establishing Moderators and Biosignatures of Antidepressant Response in Clinical Care),
- **iSPOT-D** (International Study to Predict Optimized Treatment in Depression),

- **CAN-BIND** (Canadian Biomarker Integration Network in Depression),
- **NESDA** (The Netherlands Study of Depression and Anxiety).

Dans une revue récente, des chercheurs présentent les résultats des réponses aux traitements, organisés selon les circuits neuronaux impliqués. (58)

Par exemple, concernant le **circuit du mode par défaut (D)**, une connectivité relativement élevée de celui-ci a été associée à de meilleurs résultats pour les antidépresseurs tels que l'escitalopram, la sertraline ou la venlafaxine.

En revanche, une faible connectivité de ce mode par défaut avant traitement identifie les patients dont la dépression ne répond pas à ces antidépresseurs.

Les modifications de la connectivité du mode par défaut montrent un potentiel en tant que biomarqueur à long terme de la réponse au traitement.

A propos du **circuit de la saillance**, l'hypoconnectivité de l'insula et de l'amygdale au sein de celui-ci est observée dans divers troubles de l'humeur et de l'anxiété, en particulier l'anxiété sociale et l'évitement anxieux.

Dans l'étude PReDICT (59), une connectivité réduite du cingulaire sous-génual avec l'insula et les régions frontales ventrales a été associée à une rémission sous escitalopram et traitement par thérapie cognitivo-comportementale (TCC).

En complément, une faible connectivité du circuit de la saillance a été associée à une réponse favorable à l'escitalopram, à la sertraline et à la venlafaxine.

Concernant le **circuit attentionnel fronto-pariétal**, une hypoconnectivité de ce circuit prédit une meilleure réponse à la thérapie comportementale centrée sur la résolution de problèmes.

Quant au **circuit des émotions négatives**, une hyperactivation de l'amygdale en réponse à des stimuli tristes prédit une mauvaise réponse à la venlafaxine. En revanche, une activation plus faible de l'amygdale face à des stimuli de peur prédit une meilleure réponse aux ISRS.

A propos du **circuit des émotions positives**, l'activation du striatum ventral en réponse à des récompenses a été identifiée comme prédicteur différentiel de la réponse à la sertraline par rapport au placebo dans l'essai EMBARC.

Le striatum ventral est également une cible thérapeutique pour le pramipexole (agoniste sélectif des récepteurs D3 de la dopamine) et pour l'aticaprant (antagoniste des récepteurs opioïdes kappa qui stimule la libération de dopamine dans le striatum).

Concernant **le circuit cognitif**, l'activité du cingulaire antérieur dorsal (ACC dorsal) a été identifiée comme un prédicteur différentiel de la réponse à l'escitalopram (ISRS) par rapport à la duloxétine (IRSNI).

En résumé, les recherches menées au cours des vingt dernières années démontrent que l'IRM fonctionnelle offre un véritable potentiel pour guider le choix des antidépresseurs. Cependant, elle présente des limites ; comme son coût et son équité d'accès. (58)

4.2. Les biomarqueurs de réponse aux traitements

4.2.a. Biomarqueurs génétiques prédisposant la réponse au lithium

Le lithium constitue la pierre angulaire du traitement à long terme des troubles bipolaires et de la gestion de la maladie, mais environ 1/3 des patients traités par le lithium présentent une réponse clinique satisfaisante.

Des études génétiques ont été menées pour mieux comprendre les facteurs influençant la réponse au lithium. En 2017, une vaste étude d'association pangénomique a révélé que la réponse au lithium dépendait de plusieurs facteurs génétiques :

- La charge génétique liée à la schizophrénie influence la réponse au lithium, indiquant un chevauchement entre les prédispositions génétiques à ces deux troubles.
- Des variations génétiques dans le système immunitaire, notamment au niveau du complexe HLA, affectent également la réponse au lithium.

Comme mentionné précédemment, le lithium a démontré des propriétés anti-inflammatoires puissantes. Il inhibe l'enzyme GSK-3 β , ce qui conduit à la régulation négative de la voie NF- κ B, réduisant ainsi les niveaux de cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6.

Les patients présentant une forte inflammation auront donc tendance à mieux répondre à ce traitement.

Le système HLA étant central dans la régulation des processus inflammatoires, des variants fonctionnels HLA ont été étudiés dans le cadre du GWAS.

Plusieurs positions d'acides aminés ont montré une implication possible des processus immunitaires humoraux dans la réponse au lithium.

Parmi ces résultats, l'allèle HLA-DRB1*11 :01 présente plusieurs acides aminés (tyrosine ou leucine en position 37, arginine en position 71 et phénylalanine en position 67) associés à une meilleure réponse au lithium.

Chez les non-répondeurs au lithium, des associations ont été identifiées avec l'acide glutamique ou l'arginine en position 74 du gène HLA-DRB1, qui sont liés à un risque accru de développer des maladies auto-immunes comme la maladie de Basedow.

De plus, une association a été observée entre une faible réponse au lithium et plusieurs acides aminés sur la chaîne lourde du gène HLA-DQB1, principalement associés à l'allèle HLA-DQB1*02, connue pour son implication dans les maladies auto-immunes

Ces résultats suggèrent que les patients présentant une réponse favorable au lithium possèdent des variants HLA liés à une réponse inflammatoire réduite, tandis que les non-répondeurs pourraient avoir un profil génétique favorisant une inflammation chronique, empêchant les effets anti-inflammatoires du lithium.

4.2.b. Des biomarqueurs méthylomiques prédisposant la réponse au lithium

En complément des marqueurs génétiques, une équipe de chercheurs français a également identifié des biomarqueurs méthylomiques.

Le terme « méthylomique » fait référence à l'étude globale des modifications épigénétiques liées à la méthylation de l'ADN d'un génome. Ces chercheurs ont donc développé des tests épigénétiques de type Methylation Specific High-Resolution Melting (MS-HRM) capables de distinguer les bons répondeurs des non-répondeurs au lithium chez 64 individus atteints de trouble bipolaire de type 1. Cette étude a examiné si une combinaison de marqueurs cliniques et épigénétiques pouvait différencier les non répondeurs des autres types de répondeurs (bons répondeurs ou répondeurs partiels) au lithium.

Les marqueurs cliniques utilisés étaient les antécédents familiaux de troubles bipolaires, la polarité et les symptômes psychotiques à l'apparition et l'abus d'alcool au cours de la vie.

Les tests MS-HRM ont été conçus pour amplifier trois régions différentiellement méthylées identifiées chez les bons répondeurs par rapport aux non-répondeurs :

- DMR17107
- DMR106540
- DMR24332

Les résultats de l'étude ont montré que la combinaison de quatre variables cliniques et d'un marqueur épigénétique a correctement identifié 93% des bons répondeurs et des répondeurs partiels, et 70% des non répondeurs.

Parmi les trois DMR testées, une seule est restée significative en combinaison avec les trois marqueurs cliniques, il s'agit de la DMR24332. Il s'agit d'une région méthylée de manière différentielle située dans un intron de LINC01237, un ARN long intergénique non codant, ce qui rend difficile toute conclusion concernant sa signification biologique.

Néanmoins, son inclusion dans une stratégie combinée avec des facteurs cliniques semble pertinente pour caractériser la réponse au lithium.

Ces résultats, bien qu'ils se limitent aux patients atteints de troubles bipolaires de type I, représentent une avancée prometteuse pour améliorer l'identification des individus qui bénéficieront ou non de ce traitement afin d'optimiser leur prise en charge médicale. (60)

4.2.c. Une signature métabolomique prédisposant la réponse au traitement

La métabolomique est définie comme l'étude du profil global des métabolites (incluant les neurotransmetteurs) dans un système donné (cellule, tissu ou organisme) dans un ensemble de conditions données. L'application de la métabolomique à la recherche en psychiatrie est devenue l'une des plateformes omiques les plus prometteuses au cours de ces cinq dernières années.

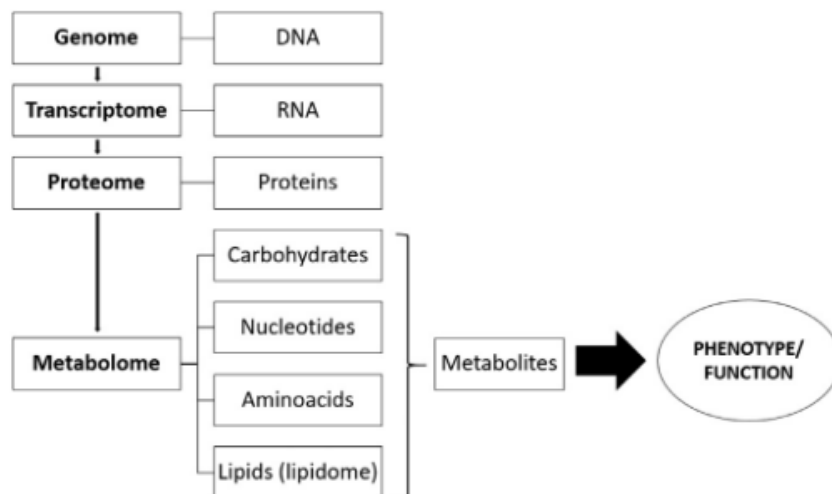


Figure 11 : Le rôle de la métabolomique dans l’investigation de la physiopathologie des maladies mentales (61)

Les deux techniques analytiques les plus couramment utilisées dans cette recherche sont la RMN et la spectrométrie de masse. En psychiatrie, l’un des échantillons les plus accessibles pour les études métabolomiques est le sang périphérique. Il contient 4600 métabolites identifiés.

La RMN fournit des résultats sous forme d’informations spectrales, utilisées pour des analyses chimiométriques supplémentaires. Elle produit un spectre comportant de nombreux pics. Les intensités des pics sont liées au nombre de protons générant le pic, et par conséquent, aux concentrations relatives des substances présentes dans l’échantillon.

Quant à la spectrométrie de masse, elle commence par l’ionisation des espèces chimiques, pouvant provenir d’échantillons solides, liquides ou gazeux.

Ensuite, les espèces ionisées sont séparées et les signaux sont enregistrés sous forme d’abondance relative de chaque ion résolu.

Une étude récente a démontré la présence différentielle de plusieurs métabolites chez les patients atteints de schizophrénie, notamment :

- L’acide γ -aminobutyrique (GABA)
- Le métabolite de la valine 3-méthyl-2-oxobutanoïque
- L’acide p-aminobenzoïque

Ces données pourraient permettre de différencier les patients bipolaires des patients atteints de schizophrénie.

Des biosignatures métaboliques potentielles ont également été identifiées, notamment une diminution des niveaux d'acides gras polyinsaturés essentiels (AGPI), de vitamine E et de créatinine, ainsi qu'une augmentation des métabolites issus de la peroxydation lipidique et du glutamate. Ces anomalies métaboliques suggèrent un déséquilibre inflammatoire. Cependant, ces altérations ne seraient pas spécifiques à la schizophrénie et ont été également observées dans les troubles de l'humeur.

Concernant les troubles bipolaires, une méta-analyse portant sur 8 études cas-témoins a identifié un panel de biomarqueurs potentiels pour le diagnostic du trouble bipolaire de type I. Un ensemble de 20 analytes a montré de bonnes performances discriminantes, notamment des médiateurs impliqués dans :

- La régulation inflammatoire
- Le transport lipidique
- L'activité des métalloendopeptidases
- L'inhibition des cystéine-protéases
- La fonction des facteurs de croissance

La métabolomique pourrait donc fournir des biosignatures spécifiques des maladies psychiatriques, mais ses applications vont bien au-delà. Elle pourrait être utilisée pour la stratification des cas à des fins cliniques ou de recherche et dans le cadre d'une approche personnalisée.

Certains auteurs avancent que la pharmacométabolomique pourrait dépasser la pharmacogénomique, car elle prend en compte non seulement les facteurs génétiques influençant le métabolisme et l'action des médicaments, mais aussi des variables environnementales telles que le régime alimentaire, le microbiome et d'autres facteurs externes influençant l'efficacité et la toxicité des traitements.

Cette approche pourrait également être utilisée dans la prédiction de certaines comorbidités, comme le syndrome métabolique, particulièrement fréquent chez les patients bipolaires. Bien que des données issues de cohortes plus larges et homogènes soient encore nécessaires, les applications potentielles de la métabolomique en psychiatrie continuent de se développer rapidement.

Conclusion

Les troubles bipolaires demeurent l'un des plus grands défis de la psychiatrie, en raison de leur complexité clinique, du retard de diagnostic et des réponses hétérogènes aux traitements. Les récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie des troubles bipolaires ouvrent la voie au développement de la psychiatrie de précision. En identifiant les mécanismes biologiques sous-jacents et les facteurs individuels impliqués, il devient possible d'adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités de chaque patient. L'émergence des technologies omiques (génomique, transcriptomique, méthylomique, métabolomique) a permis de révéler des signatures biologiques associées aux troubles bipolaires, contribuant à affiner les classifications diagnostiques et à explorer des biomarqueurs potentiels.

Ainsi, la médecine de précision permettra d'améliorer considérablement le diagnostic, le pronostic et l'efficacité des traitements pour les patients atteints de troubles bipolaires.

Dans cette dynamique, le programme PROPSY (Programme-Projet en Psychiatrie de Précision) se distingue comme une initiative phare. Lancé en juillet 2022 et piloté par l'Inserm et le CNRS, avec le soutien de la Fondation FondaMental, PROPSY bénéficie d'un financement de 80 millions d'euros sur sept ans dans le cadre du plan d'investissement France 2030. (62)

Parmi les initiatives clés de ce programme, figure la création de la cohorte longitudinale « French Minds » regroupant 3 000 patients adultes. Ces patients sont évalués de manière exhaustive sur les plans clinique, comportemental, environnemental, ainsi qu'à l'aide d'outils numériques, de marqueurs biologiques et d'imagerie cérébrale. Les données recueillies alimenteront une base de données harmonisée multimodale de plus de 10 000 patients phénotypés, offrant une ressource inestimable pour la recherche et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. (63)

Annexes

Annexe 1 : Les traitements et leurs caractéristiques (64)

	Clinical management			Advantages	Disadvantages
	Mania	Depression	Maintenance		
Mood stabilisers					
Valproate	+++	+	++	Useful in episodes with mixed features	CYP450 inhibitor, not recommended in women at childbearing age
Lamotrigine	---	++	+++	Depressive predominant polarity	Slow titration
Lithium	+++	++	+++	Antisuicidal properties	Not recommended in renal failure
Carbamazepine	+++	+	++	Effective in bipolar disorder with non-classic features	CYP450 inducer
Oxcarbazepine	+	+	+	Fewer adverse effects than carbamazepine	Hyponatraemia
Antipsychotics					
Aripiprazole	+++	-	++	Manic predominant polarity, good metabolic profile	Akathisia
Asenapine	+++	+	+	Possible treatment for depressive symptoms	Moderate metabolic syndrome
Chlorpromazine	++	---	+	Rapid efficacy	Risk of switch to depression, extrapyramidal symptoms
Clozapine	+	+	++	Resistant patients, few extrapyramidal symptoms	Agranulocytosis, sialorrhoea, postural hypotension
Haloperidol	+++	---	+	Rapid efficacy	Risk of switch to depression, extrapyramidal symptoms
Lurasidone	+	+++	+	Lack of anticholinergic effects	Efficacy related to feeding, akathisia, sedation
Olanzapine	+++	+++*	++	Rapid efficacy	Severe metabolic syndrome
Paliperidone	++	-	++	Can be administered intramuscularly every month, minimal liver metabolism	High doses are often needed
Quetiapine	+++	+++	+++	Only antipsychotic drug with indications for treatment of acute manic and depressive episodes and maintenance	Sedation
Risperidone	++	-	++†	Common intramuscular administration every 2 weeks	Risk of switch to depression, extrapyramidal symptoms
Ziprasidone	++	-	++	Manic predominant polarity, good metabolic profile	Efficacy related to feeding
Antidepressants					
	--	+	+	Applicable in resistant bipolar depression combined with mood stabilisers	Risk of switch to mania
Electroconvulsive therapy					
	++	++	+	Recommended in pregnant women	General anaesthesia needed, anterograde memory loss
Reported clinical management reflects our interpretation of available evidence and does not necessarily imply regulatory endorsement. For further information refer to guidelines. ²⁵⁻⁴⁸ The table includes some clinically significant adverse effects that can be experienced by some patients exposed, which is by no means exhaustive and is not meant as a comparison between different drugs. +++=very highly recommended. ++=highly recommended. +=recommended. -=not much recommended. ---=not recommended. ---=not at all recommended. *Olanzapine plus fluoxetine. †Risperidone longacting injectable.					
Table 1: Pharmacological management of bipolar disorder in mania, depression, and maintenance phases					

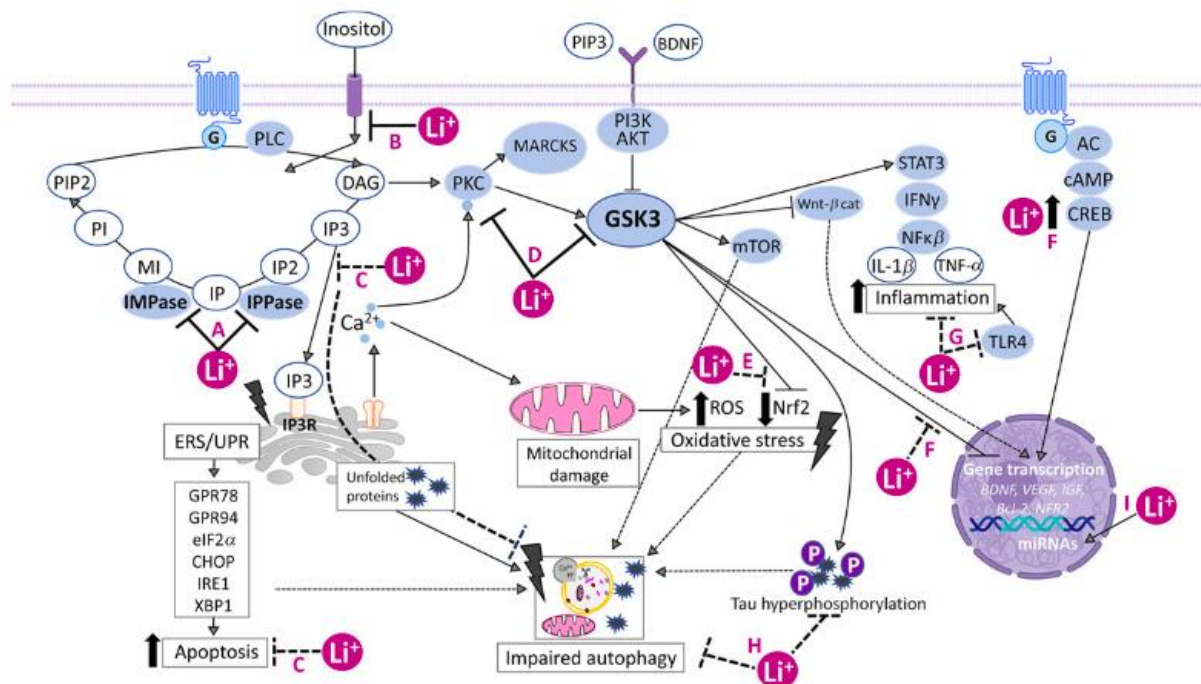
Table 1: Pharmacological management of bipolar disorder in mania, depression, and maintenance phases

	Dose or blood concentration	Monitoring
Mood stabilisers		
Valproate	50–150 µg/mL	Liver function, blood tests
Lamotrigine	50–200 mg/day	Hypersensitivity, dermatological reactions, liver function
Lithium	0.4–0.8 mmol/L	Renal and thyroid function, hydration
Carbamazepine	400–1200 mg/day	Liver function, hypersensitivity, dermatological reactions, blood tests
Oxcarbazepine	1200–2400 mg/day	Liver function, blood sodium
Antipsychotics		
Aripiprazole	5–30 mg/day	Akathisia, extrapyramidal symptoms, liver function
Asenapine	10–20 mg/day	Sedation, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Chlorpromazine	25–800 mg/day	Extrapyramidal symptoms, liver function
Clozapine	50–450 mg/day	Absolute neutrophil counts, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Haloperidol	1–40 mg/day	Extrapyramidal symptoms, liver function
Lurasidone	40–120 mg/day	Sedation, akathisia, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Olanzapine	5–20 mg/day	Sedation, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Paliperidone	3–12 mg/day	Weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Quetiapine	50–800 mg/day	Sedation, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Risperidone	0.5–8 mg/day	Extrapyramidal symptoms, sedation, weight gain, glycaemia, dyslipidaemia, blood pressure, liver function
Ziprasidone	80–160 mg/day	QTc interval, liver function

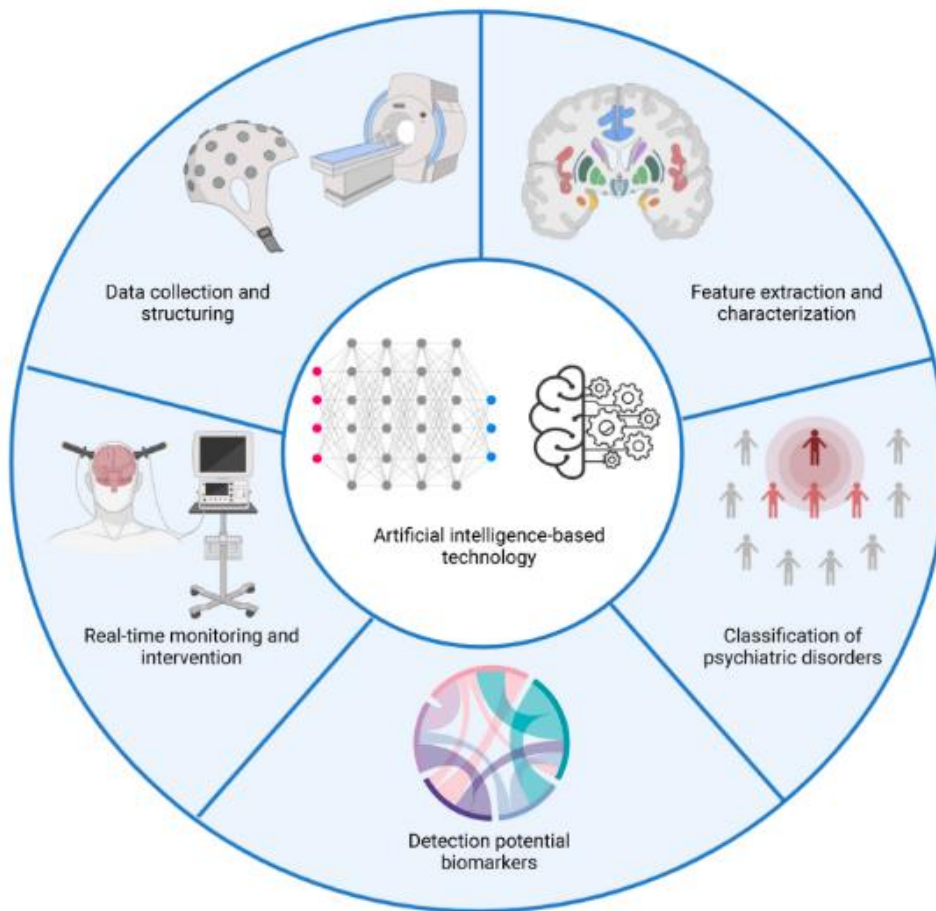
Reported dose (or blood concentration) reflects our interpretation of available evidence and does not necessarily imply regulatory endorsement. For further information refer to guidelines.^{89, 88, 135} The table includes some clinically significant adverse effects that can be experienced, which is by no means exhaustive and is not meant as a comparison between different drugs.

Table 2: Recommended dose or blood concentration and monitoring of common pharmacological treatments for bipolar disorder

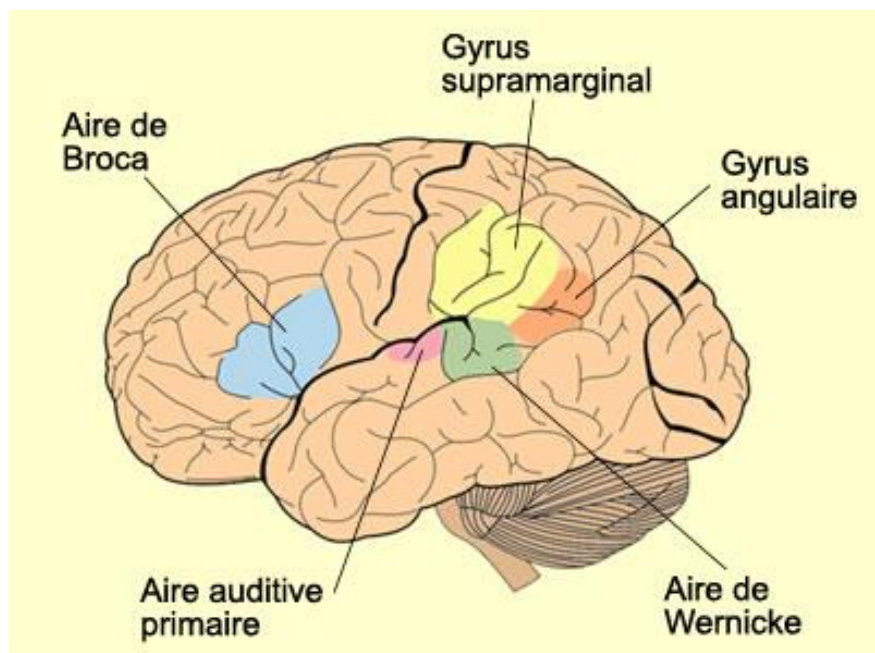
Annexe 2 : Mécanisme d'action du lithium (23)



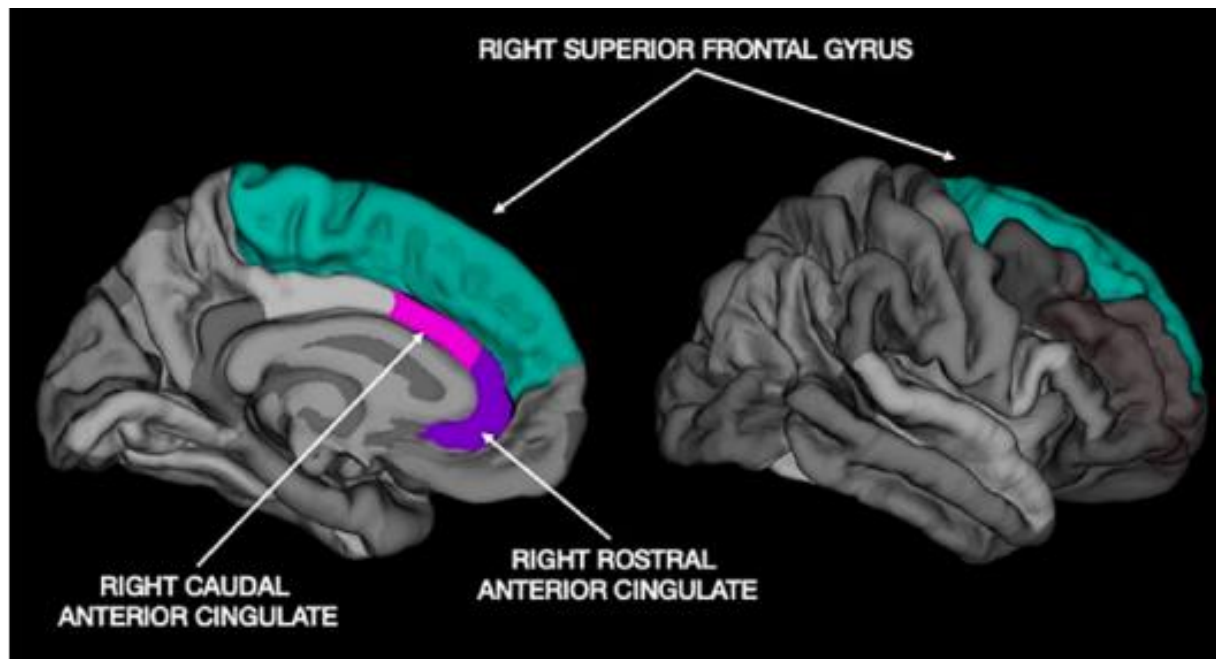
Annexe 3 : Implications des technologies basées sur l'IA en psychiatrie de précision. (47)



Annexe 4 : Vue latérale gauche du cerveau – Localisation du gyrus supramarginal (65)

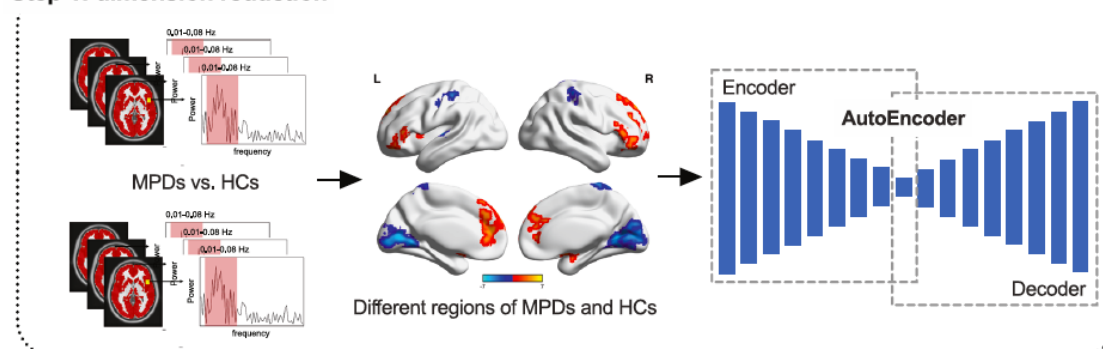


Annexe 5 : Vue latérale et médiale droite du cerveau – Localisation du gyrus frontal supérieur
(66)

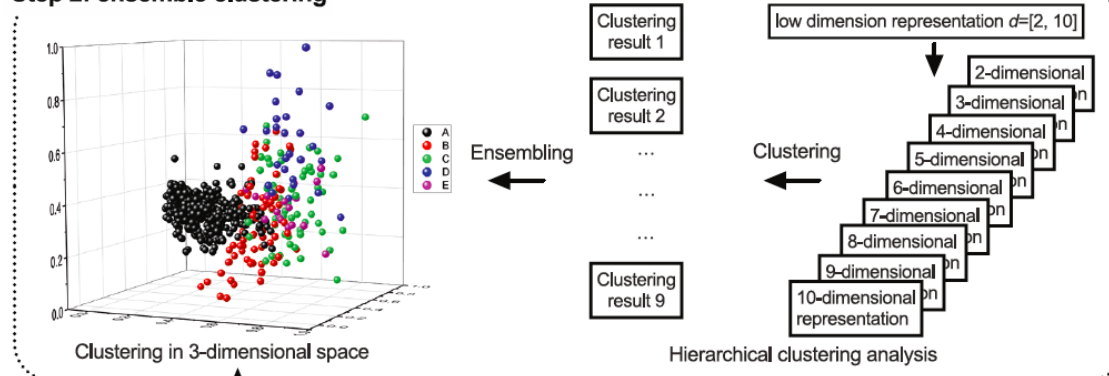


Annexe 6 : Schéma de l'utilisation du clustering hiérarchique basé sur l'apprentissage automatique (deep learning) pour définir des clusters de troubles psychiatriques majeurs. (49)

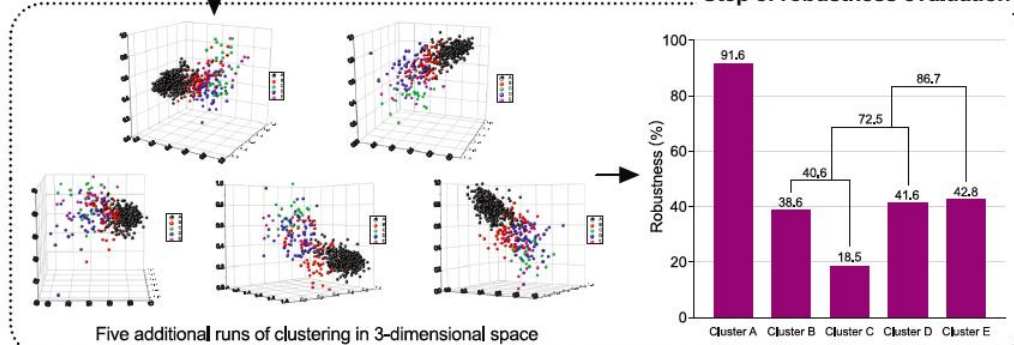
Step 1: dimension reduction



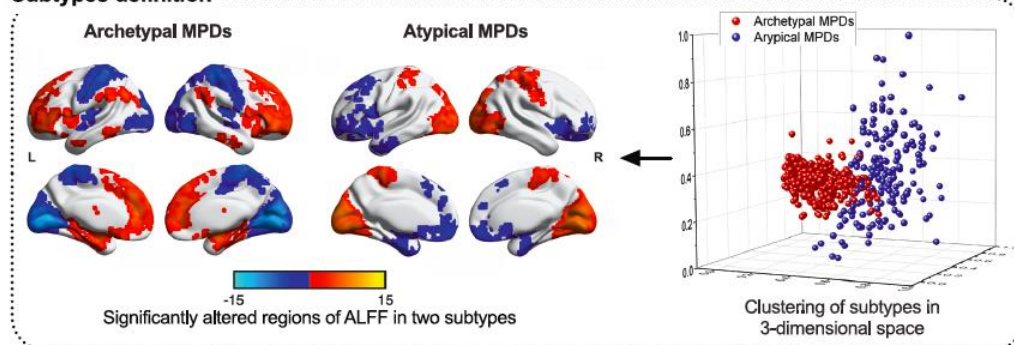
Step 2: ensemble clustering



Step 3: robustness evaluation



Subtypes definition



Bibliographie

1. Santé mentale [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale>
2. Collège national des universitaires en psychiatrie, Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique, Collège universitaire national des enseignants en addictologie, éditeurs. Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 3e éd. Tours: Presses universitaires François-Rabelais; 2021. (L'officiel ECN).
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. mars 2018;20(2):97-170.
4. Angst J, Sellaro R. Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 15 sep 2000;48(6):445-57.
5. Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ*. 12 avr 2023;e073591.
6. Rapport-d-enquete-diagnostic-bipolaire_Bipolarite-France_0.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: https://www.unafam.org/sites/default/files/fichiers-joints/03-2023/Rapport-d-enquete-diagnostic-bipolaire_Bipolarite-France_0.pdf
7. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. apr 2018;8(9):251-269
8. O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med*. oct 2021;51(13):2156-67.
9. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends in Neurosciences*. janv 2018;41(1):18-30.

10. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of over 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet.* jun 2021;53(6):817-829
11. Troubles bipolaires | Fondation FondaMental [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/les-maladies-mentales/troubles-bipolaires>
12. Chaves-Filho A, Eyres C, Blöbaum L, Landwehr A, Tremblay MÈ. The emerging neuroimmune hypothesis of bipolar disorder: An updated overview of neuroimmune and microglial findings. *Journal of Neurochemistry.* 2024;168(9):1780-816.
13. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry.* oct 2003;2(3):136.
14. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Mol Psychiatry.* mai 2017;22(5):666-79.
15. Wartchow KM, Scaini G, Quevedo J. Glial-Neuronal Interaction in Synapses: A Possible Mechanism of the Pathophysiology of Bipolar Disorder. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1411:191-208
16. FondaMental Talk | L'immunopsychiatrie, un nouvel éclairage sur les maladies mentales | Ausha [Internet]. [cité 19 nov 2024]. Disponible sur: <https://podcast.ausha.co/fondamentaltalk/l-immunopsychiatrie-un-nouvel-eclairage-sur-les-maladies-mentales>
17. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* janv 2011;35(3):804-17.
18. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. Ropper AH, éditeur. *N Engl J Med.* 2 juill 2020;383(1):58-66.
19. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

20. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#613065957>
21. Nierenberg AA, et al. Diagnosis and treatment of Bipolar Disorder : A review. JAMA. oct 2023;330(14):1370-1380
22. Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. déc 2016;174(10):862-70.
23. Bortolozzi A, Fico G, Berk M, Solmi M, Fornaro M, Quevedo J, et al. New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview. Dantzer R, éditeur. Pharmacol Rev. mai 2024;76(3):323-57.
24. Le Clerc S, Lombardi L, Baune BT, Amare AT, Schubert KO, Hou L, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders. Sci Rep. 8 sept 2021;11(1):17823.
25. Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. BMJ. 12 avr 2023;381:e073591.
26. *Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 17 déc 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
27. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev. oct 2013;2013(10)
28. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, Fujiwara T, Sakamoto S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev. 15 sept 2021;2021(9):CD013575.
29. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 déc 2024]. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/c_1747465/fr/patient-avec-un-trouble-bipolaire-reperage-et-prise-en-charge-initiale-en-premier-recours

30. Troubles bipolaires : quelles avancées de la recherche française en 2023 ? PDF [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.santementale.fr/medias/2023/03/Fondamental-2023.pdf>
31. Guide pour le patient et sa famille sur la prise en charge des troubles bipolaires d'après les guides de pratique du CANMAT et de l'ISBD. Disponible sur : <https://www.canmat.org/2020/06/08/guide-pour-le-patient-et-sa-famille-sur-la-prise-en-charge-des-troubles-bipolaires-dapres-les-guides-de-pratique-du-canmat-et-de-lisbd/>
32. Saravane D, Feve B, Frances Y, Corruble E, Lancon C, Chanson P, et al. Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. L'Encéphale. 1 sept 2009;35(4):330-9.
33. Trouble bipolaire : suivi médical et vie au quotidien [Internet]. [cité 13 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/val-de-marne/assure/sante/themes/trouble-bipolaire/suivi-medical-vie-quotidien>
34. Fondation FondaMental [Internet]. 2025 [cité 10 févr 2025]. La psychoéducation dans les troubles bipolaires. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/la-psychoeducation-dans-les-troubles-bipolaires>
35. Be'Positive un programme de thérapie du trouble bipolaire - Fondation ARHM [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.fondationarhm.fr/bepositive-un-programme-de-therapie-du-trouble-bipolaire/>
36. Stimulation Magnétique Trans-crânienne (ou rTMS) - Clinique Belle Allée [Internet]. 2016 [cité 10 févr 2025]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=Qe_zarMYP6w
37. de Azevedo Cardoso T, Kochhar S, Torous J, Morton E. Digital Tools to Facilitate the Detection and Treatment of Bipolar Disorder: Key Developments and Future Directions. JMIR Ment Health. 1 avr 2024;11:e58631.

38. Farrell A, George N, Amado S, Wozniak J. A systematic review of the literature on telepsychiatry for bipolar disorder. *Brain Behav.* 14 sept 2022;12(10):e2743.
39. L'Unafam près de chez vous | Unafam [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.unafam.org/nous-connaître/missions-et-organisation/lunafam-pres-de-chez-vous-0>
40. Notre vocation [Internet]. ARGOS 2001. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <https://argos2001.net/notre-vocation/>
41. Expertise du patient expert [Internet]. Bipolarité France. [cité 28 janv 2025]. Disponible sur: <https://bipolaritefrance.com/expertise-du-patient-expert>
42. Nos missions | Qui sommes-nous ? | Fondation FondaMental [Internet]. [cité 27 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/qui-sommes-nous/nos-missions>
43. Centres Experts FondaMental: le parcours du soin à la recherche - YouTube [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=dG9mCod7baw>
44. Miller AH, Berk M, Bloch G, Briquet-Laugier V, Brouillon C, Cuthbert BN, et al. Advancing precision psychiatry and targeted treatments: Insights from immunopsychiatry. *Brain, Behavior, and Immunity.* mars 2025;125:319-29.
45. JNPN - En route vers la psychiatrie de précision | Pr Marion Leboyer [Internet]. 2024 [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=GV3Hh15nQiU>
46. Fondation FondaMental [Internet]. [cité 10 févr 2025]. « La médecine de précision en psychiatrie ne se limite pas à la recherche fondamentale et aux innovations cliniques ; elle doit aussi être transposable et diffusée dans le cadre clinique quotidien, en plaçant le patient au cœur de cette démarche. ». Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/actualites/la-medecine-de-precision-en-psychiatrie-ne-se-limite-pas-a-la-recherche-fondamentale-et>

47. Sun J, Dong QX, Wang SW, Zheng YB, Liu XX, Lu TS, et al. Artificial intelligence in psychiatry research, diagnosis, and therapy. *Asian Journal of Psychiatry*. sept 2023;87:103705.
48. Rubin-Falcone H, Zanderigo F, Thapa-Chhetry B, Lan M, Miller JM, Sublette ME, et al. Pattern Recognition Of Magnetic Resonance Imaging-Based Gray Matter Volume Measurements Classifies Bipolar Disorder And Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. févr 2018;227:498-505.
49. Chang M, Womer FY, Gong X, Chen X, Tang L, Feng R, et al. Identifying and validating subtypes within major psychiatric disorders based on frontal–posterior functional imbalance via deep learning. *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):2991-3002.
50. Fernandes BS, Karmakar C, Tamouza R, Tran T, Yearwood J, Hamdani N, et al. Precision psychiatry with immunological and cognitive biomarkers: a multi-domain prediction for the diagnosis of bipolar disorder or schizophrenia using machine learning. *Transl Psychiatry*. 24 mai 2020;10:162.
51. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. Psychedelics. *Curr Biol*. 24 janv 2022;32(2):R63-7.
52. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, Carter SJ, Tombari RJ, Jami SA, et al. Psychedelics Promote Neuroplasticity Through Activation of Intracellular 5-HT2A Receptors. *Science*. 17 févr 2023;379(6633):700-6.
53. Zięba A, Stępnicki P, Matosiuk D, Kaczor AA. Overcoming Depression with 5-HT2A Receptor Ligands. *Int J Mol Sci*. 21 déc 2021;23(1):10.
54. Vassiliadis P, Beanato E, Popa T, Windel F, Morishita T, Neufeld E, et al. Non-invasive stimulation of the human striatum disrupts reinforcement learning of motor skills. *Nat Hum Behav*. août 2024;8(8):1581-98.
55. Newman-Tancredi A, Depoortère RY, Kleven MS, Kołaczowski M, Zimmer L. Translating biased agonists from molecules to medications: Serotonin 5-HT1A receptor

functional selectivity for CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. janv 2022;229:107937.

56. Researchers Identified 6 « Biotypes » of Depression [Internet]. Newport Healthcare. 2024 [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.newporthealthcare.com/resources/press/6-biotypes-of-depression/>
57. Tozzi L, Zhang X, Pines A, Olmsted AM, Zhai ES, Anene ET, et al. Personalized brain circuit scores identify clinically distinct biotypes in depression and anxiety. *Nat Med*. 2024;30(7):2076-87.
58. Song EJ, Tozzi L, Williams LM. Brain Circuit–Derived Biotypes for Treatment Selection in Mood Disorders: A Critical Review and Illustration of a Functional Neuroimaging Tool for Clinical Translation. *Biological Psychiatry*. oct 2024;96(7):552-63.
59. Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE, Kelley ME, McGrath CL, Choi KS, et al. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *AJP*. 1 juin 2017;174(6):533-45.
60. Marie-Claire C, Courtin C, Bellivier F, Gard S, Leboyer M, Scott J, et al. Methyloomic biomarkers of lithium response in bipolar disorder: a clinical utility study. *Int J Bipolar Disord*. 29 avr 2023;11:16.
61. Pedrini M, Cao B, Nani JVS, Cerqueira RO, Mansur RB, Tasic L, et al. Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. juill 2019;93:182-8.
62. PEPR-PROPSY [Internet]. [cité 24 févr 2025]. Accueil. Disponible sur: <https://pepr-propsy.fr/>
63. Agence nationale de la recherche [Internet]. [cité 24 févr 2025]. PROPSY - Programme-Projet en Psychiatrie de Précision. Disponible sur: <https://anr.fr/fr/france->

2030/programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche-pepr/propsy-programme-projet-en-psychiatrie-de-precision/

64. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. The Lancet. avr 2016;387(10027):1561-72.
65. Le cerveau à tous les niveaux [Internet]. [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_10/a_10_cr/a_10_cr_lan/a_10_cr_lan.html
66. Hai T, Swansburg R, Kahl CK, Frank H, Stone K, Lemay JF, et al. Right Superior Frontal Gyrus Cortical Thickness in Pediatric ADHD. J Atten Disord. déc 2022;26(14):1895-906.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Nottet
Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : Innovations diagnostiques et thérapeutiques dans les troubles bipolaires : vers une psychiatrie de précision

Mots-clés : Troubles bipolaires – Diagnostic – Traitements pharmacologiques – Médecine de précision – Biomarqueurs

Résumé : Les troubles bipolaires se caractérisent par une alternance d'épisodes maniaques (ou hypomaniaques) et dépressifs, affectant environ 1 à 2% de la population mondiale. Ces pathologies, marquées par un retard diagnostique souvent d'environ 10 ans et une réponse variable aux traitements, posent d'importants défis cliniques. Les avancées en psychiatrie de précision, notamment via les technologies omiques, permettent d'identifier des biomarqueurs susceptibles d'affiner le diagnostic et de prédire la réponse aux traitements. Des initiatives telles que le programme PROPSY et la cohorte « French Minds » illustrent concrètement cette approche innovante visant à personnaliser la prise en charge des patients.

Président : Monsieur Bernard GRESSIER
Professeur de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Armentières

Directeur de thèse : Monsieur Thierry DINE
Professeur en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Mme Sylvie GUEUDRE
Docteur en pharmacie à Valenciennes