



HAL
open science

Différencier la dépression unipolaire et bipolaire : travaux de neuro-imagerie sur le circuit de la récompense, focus sur le Striatum Ventral

Étienne Allauze

► To cite this version:

Étienne Allauze. Différencier la dépression unipolaire et bipolaire : travaux de neuro-imagerie sur le circuit de la récompense, focus sur le Striatum Ventral. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02060647

HAL Id: dumas-02060647

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02060647>

Submitted on 7 Mar 2019

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

ALLAUZE Étienne François Louis

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2018

Différencier la dépression unipolaire et bipolaire :
Travaux de neuro-imagerie sur le circuit de la récompense,
Focus sur le Striatum Ventral.

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Michel LLORCA

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Franck DURIF
Madame le Professeur Isabelle JALENQUES
Monsieur le Professeur Georges BROUSSE
Monsieur le Docteur Ludovic SAMALIN



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **HAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Frédéric	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë
M. JABAUDON-GANDET Matthieu
M. BOUVIER Damien
M. BUISSON Anthony
M. COLL Guillaume
Mme SARRET Catherine
M. MASDASY Salwan

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
Biochimie et Biologie Moléculaire
Gastroentérologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques
Parasitologie - Mycologie

Mme NOURRISSON Céline

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur Pierre-Michel LLORCA
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Psychiatrie de l'adulte

Vous nous avez fait le plus grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Nous tenons à vous remercier pour votre accompagnement durant notre parcours universitaire, votre soutien dans notre projet. La confiance que vous nous accordez dans votre service nous honore.

Veillez trouver avec ce travail l'expression de nos remerciements les plus sincères. Soyez assuré de notre gratitude et de notre plus grand respect.

À NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur Franck DURIF
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Neurologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter cette invitation et de juger notre travail.

Vous nous avez aidés dans l'élaboration de ce travail et fait profiter de vos connaissances.

Vous avez soutenu notre projet et la confiance que vous nous accordez au sein de votre équipe d'accueil nous honore profondément.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.

Madame Isabelle JALENQUES
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Psychiatrie de l'adulte

Nous sommes très honorés de soumettre notre travail à votre jugement.

Nous avons apprécié votre investissement aux côtés des internes et nous vous remercions pour votre attention et votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude

Monsieur Georges BROUSSE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Addictologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail en participant à ce jury de thèse.

Au cours de notre internat, nous avons été sensibles à votre humanisme et à votre disponibilité.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide, pour tous vos conseils avisés et nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

Monsieur Ludovic SAMALIN
Praticien Hospitalier
Psychiatrie de l'adulte

Vous nous faites l'honneur de diriger ce travail.

Nous avons pu admirer, au cours de notre internat, l'étendue de vos connaissances et la qualité de votre enseignement.

Puissiez-vous trouver par ce travail l'expression de notre profond respect.

Madame Carine CHASSAIN
Ingénieur de recherche

Vous avez spontanément accepté de juger notre travail et nous vous en remercions sincèrement.

Votre savoir dans le domaine de la neuro-imagerie et votre dynamisme sont un modèle pour nous.

Soyez assurée de notre profond respect.

DÉDICACES PERSONNELLES

À ma femme Mihaela qui me soutient de tout son amour et son intelligence, et avec qui je partage une existence heureuse,

À notre fille Constance, « la curieuse », petit essentiel de bonheur.

À mes parents Martine et Gilles, qui m'ont éduqué et accompagné de la meilleure des façons,

À mon petit frère Thibault et le bonheur de se construire dans une fratrie,

À toute ma famille, ma marraine Chantal et mon parrain Denis qui me soutiennent tant dans ma vie personnelle que professionnelle ; un clin d'œil à François qui a semé la graine de la médecine dans mon parcours et à Clémence qui est partie me croyant « *Docteur des chèvres* », à Coco pour la relecture minutieuse,

À la famille Honciuc, pour leur accueil très attentionné et cette agréable rencontre culturelle, à Anca qui a fait le déplacement en Auvergne, promis nous irons aux champignons,

Aux amis Allagnatois qui m'ont enseigné le « bon sens des campagnes », une psychothérapie à développer sans aucun doute, à Gandou et les repos de garde à taquiner la truite,

À tous mes amis, mon copain Mehdi et notre amitié indéfectible, Julien mon binôme d'excellence, Don Camillo et le Puy-de-Dôme sans p'tit plateau, Xav' La dech' toujours partant pour le meilleur et pour le pire, Adrien pour mon éveil musical, Mathieu et les RCP pétanque, Alex et le partage de l'amour de la lecture, Grand-Duc et notre amitié hors d'âge et millésimée, Nico que j'espère retrouver sur les sommets, Claire, Maïfa, Romain, Rémi et ma dernière garde de « somatique » d'anthologie, Aude ma styliste, Célian et notre engagement associatif, Rémi et Thomas et notre amitié virile, Virginie qui m'a ouvert les yeux sur la génétique, Vincent, Émile, Juju, Solène, Caro, Sébastien Jérémy, Méja, Jean-Baptiste, les amis de la spécialité, Maxime, Lionel, Carole, Elsa pour les tarots houblonnés, Mathilde, Aurore, Caro, Mike, Benjamin, Tom notre bâtisseur talentueux, Marie, Léo, Morgane mes amis d'enfance, Mathieu et nos 103 Peugeot,

À tous les professionnels, des CMP A et B et du CHSM, que j'ai rencontrés dans mon parcours de médecin et qui m'ont tous beaucoup apporté, à mes maîtres : Chloé, Julie, Rémi, Stéphane, Marion, Dominique, Sabine, Magali, Fanny, Christine.

À tous ceux que j'oublie et qui n'auront pas la joie de prendre la poussière à la BU dans cette thèse mais qui savent la valeur de notre amitié.

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AA : *Arachidonic Acid*

ACC : *Anterior Cingular Cortex*

AC-PC : *Anterior to Posterior Commissure*

ASRM : *Altman Self-Rating Mania Scale*

BD I, BD II : *Bipolar Disorder I, Bipolar Disorder II*

BDI : *Beck Depression Inventory*

BDRN : *Bipolar Disorder Research Network*

BET : *Brain ExTraction*

BOLD : *Blood Oxygen Level Dependent*

CDF-15 : *Growth Differentiation factor 15*

Cho : *Choline*

Cr : *Creatine*

CRLB : *Cramér – Rao Lower Bounds*

CRP : *C Reactive Protein*

DHA : *DocosaHexaeonic Acid*

DLPFC : *Dorso-lateral PreFrontal Cortex*

DSM 5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th Edition*

EEG : *Electro-EncéphaloGramme*

EPA : *EcosaPentaeonic Acid*

FLAME : *FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects*

FLIRT : *FMRIB's Linear Image Registration Tool*

FOV : *Field Of View*

FPPFC : *FrontoPolar PreFrontal Cortex*

FSL : *FMIRB's Software Library*

FSPGR : *Fast SPoiled GRadient-echo*

FWHM : *Full Width at Half Maximum*

GABA : *Gamma-AminoButiric Acid*

GBD : *Glutamate-Based Depression*

Glx : *Glutamine-glutamate-GABA complex*

HAS : *Haute autorité de santé*

HC : *Healthy Control*

¹H-MRS : *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy*

HPN : *HePsiN*

HPX : *HemoPeXin*

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

ITI : *Inter-trial Interval*

Lac : *Lactate*

Lip : *Lipids*

MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MCFLIRT : *Motion Correction FLIRT*

MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein 1*

MDD : *Major Depressive Disorder*

mI : *myo-inositol*

MMP-7 : *Matrix MetalloProteinase 7*

MNI : *Montreal Neurological Institute*

MPAs : *Minor Physical Anomalies*

NAA : *N-Acetyl Aspartate*

NAcc : *Noyau Accumbens*

NEX : *Nombre d'EXcitations*

NIMH : *National Institute of Mental Health*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

PEPSI : *Proton Echo-Planar Spectroscopy Imaging*

ppm : *parties par million*

PRESS : *Point RESolved Spectroscopy*

RBP-4 : *Retinol-Binding Protein 4*

RDoC : *Research Domain Criteria*

RMN : *Resonance Magnetic Nuclear*

ROC (courbe) : *Receiver Operating Characteristic*

ROI : *Region Of Interest*

rsFC : *resting state Functional Connectivity*

SCID : *Structured Clinical Interview for DSM*

sIL-2R : *soluble InterLeukin-2 Receptor*

sIL-6R : *soluble InterLeukin-6 Receptor*

SRM : *Spectroscopie par Résonance Magnétique*

sTNF-R1 : *soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1*

TE : *Echo Time*

TI : *Inversion Time*

TR : *Reception Time*

TTR : *TransThyRetin*

VBM : *Voxel Based Morphometry*

VOI : *Volume Of Interest*

YMRS : *Young Mania Rating Scale*

I. INTRODUCTION	1
II. GÉNÉRALITÉS SUR LES TROUBLES DE L'HUMEUR	4
A. Histoire du trouble de l'humeur, de l'Antiquité à la nosographie actuelle	4
B. Le trouble dépressif caractérisé	5
1. Clinique	5
2. Nosographie du trouble dépressif caractérisé dans le DSM 5	8
3. Épidémiologie	10
4. Évolution et pronostic	10
5. Prise en charge thérapeutique et suivi	12
C. Le trouble bipolaire	15
1. Clinique	15
2. Nosographie	17
a) Épisode maniaque, hypomaniaque et dépressif	17
b) Le trouble bipolaire de type I et II et le trouble cyclothymique.	19
3. Épidémiologie	19
4. Évolution et pronostic	20
5. Prise en charge thérapeutique et suivi	21
a) Introduction, évaluation	21
b) Les objectifs à court terme, i.e. pour l'épisode en cours	22
c) Les objectifs à long terme	23
d) Les traitements pharmacologiques, les thymorégulateurs	23
e) Les traitements non pharmacologiques	25
III. REVUE DE LA LITTÉRATURE DES PRINCIPAUX BIOMARQUEURS DIFFÉRENCIANT LE TROUBLE DE L'HUMEUR UNIPOLAIRE DU TROUBLE BIPOLAIRE	26
A. Comparaison MDD/BD – Sur le plan clinique	26
B. Comparaison MDD/BD – Sur le plan neuropsychologique	28
C. Comparaison MDD/BD – Sur le plan biologique	29

1.	La composition des acides gras périphériques	29
2.	Les cytokines pro-inflammatoires	30
3.	L'axe hypothalamo-hypophysaire	31
4.	Les panels d'expression protéomique	31
5.	Taux centraux et périphériques d'acide gamma-aminobutyrique	32
D.	Comparaison MDD/BD – Sur le plan morphologique	33
E.	Comparaison MDD/BD – Sur le plan anatomique fonctionnel	35
1.	Le circuit de la récompense	36
2.	La connectivité cérébrale fonctionnelle	38
3.	La réponse BOLD à l'anticipation d'une récompense	40
4.	La réponse BOLD à la récompense sociale	40
5.	La réponse à d'autres stimuli.....	41
6.	L'activité à l'électro-encéphalographie	42
F.	Comparaison MDD/BD – Sur le plan de l'imagerie métabolique ou spectroscopie....	42
 IV. ÉTUDE DE NEURO-IMAGERIE FONCTIONNELLE SUR L'ACTIVITÉ DU STRIATUM VENTRAL LORS D'UN PARADIGME D'ACTIVATION DE RÉCOMPENSE		
45		
A.	Introduction	45
B.	Introduction de l'objet d'étude	46
1.	L'affect	46
2.	Les matrices RDoC	46
C.	Objectifs – Hypothèses	47
D.	Matériel et Méthode	49
1.	Généralités	49
2.	Participants	50
a)	Critères d'inclusion	51
b)	Les critères d'exclusion	51
3.	Paradigme	52

4.	Les acquisition IRM	54
5.	Analyse de données	55
E.	Résultats	56
1.	Description de l'échantillon et des performances	56
2.	La réponse BOLD à l'anticipation d'une éventuelle récompense	60
3.	La réponse BOLD à l'anticipation du contraste (anticipation d'une récompense – anticipation d'une perte)	61
4.	La réponse BOLD de l'obtention de la récompense	62
5.	La réponse BOLD à l'obtention pour le contraste (renforcement positif moins renforcement négatif)	63
V.	FAISABILITÉ DE L'ÉTUDE DE SPECTROSCOPIE	65
A.	Objectif de l'étude	67
B.	Matériel et méthode	68
1.	Matériel	68
2.	Méthode	68
a)	Les participants	69
b)	Mesures	69
c)	Paramètres d'acquisition	70
C.	Résultats	71
1.	Premier test	71
a)	Striatum Ventral Gauche – 256 acquisitions	72
b)	Striatum Gauche 512 Acquisitions	74
c)	Cortex Cingulaire antérieur – 256 acquisitions	75
2.	Deuxième test : reproductibilité	77
VI.	DISCUSSION	80
A.	Discussion des résultats de l'étude d'IRMf	80
B.	Discussion des résultats de l'étude de faisabilité de spectroscopie	83
C.	Perspectives	85

1. En imagerie fonctionnelle	85
2. En spectroscopie	86
3. Autres perspectives	87
VII. CONCLUSION	88
VIII. BIBLIOGRAPHIE	90
IX. ANNEXES	99
X. SERMENT D'HIPPOCRATE	109

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte. ¹⁹	13
Figure 2 : Recommandation HAS 2016 sur la recherche d'indicateur de bipolarité. ²⁰	15
Figure 3 : Arbre décisionnel des recommandations de l'HAS de juin 2015 sur le trouble bipolaire. ²⁰	21
Figure 4 : Schéma illustrant les connexions du striatum ventral.	37
Figure 5 : Design de l'étude.	50
Figure 6 : Paradigme de récompense monétaire en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.	53
Figure 7 : Répartition des 24 essais dans une configuration dite « pseudo-randomisée ».	54
Figure 8 : Évolution de l'échantillon de patients de l'inclusion à l'étude au traitement des données.	57
Figure 9 : Anticipation de la récompense.	61
Figure 10 : Anticipation de la récompense – contraste (anticipation d'une récompense – anticipation d'une perte).	62
Figure 11 : Obtention de la récompense.	63
Figure 12 : Position du VOI « Striatum Ventral Gauche » dans les trois plans orthogonaux. .	68
Figure 13 : Position du VOI unique « Cortex Cingulaire antérieur » dans les trois plans orthogonaux.	69
Figure 14 : Position du VOI « Striatum Ventral » Gauche du premier sujet dans les 3 plans orthogonaux. 15mmx15mmx15mm.	72
Figure 15 : Résultats de l'analyse du spectre du striatum gauche issu de l'accumulation de 256 Acquisitions.	73
Figure 16 : Résultats de l'analyse du spectre du striatum gauche issu de l'accumulation de 512 Acquisitions.	74
Figure 17 : Position du VOI « Cortex Cingulaire Antérieur » Droit et Gauche du premier sujet dans les 3 plans orthogonaux. 20mmx20mmx20mm.	75
Figure 18 : Résultats de l'analyse du spectre du cortex cingulaire antérieur issu de l'accumulation de 256 Acquisitions.	76
Figure 19 : Coupe coronale d'IRM passant par le striatum ventral.	78

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Critères d'évaluation du risque suicidaire, recommandations HAS de juin 2015. ²⁰	20
.....	22
Tableau 2 : Prise en charge pharmacologique du trouble bipolaire dans les épisodes maniaques, dépressifs et les phases de maintenance ²⁶	25
.....	25
Tableau 3 : Définition proposée du trouble du spectre bipolaire. ³⁰	27
.....	27
Tableau 4 : Exemple de Matrice RDoC du NIMH. Version 1, sauvegarde juillet 2016.	47
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des participants des groupes sujet sain (HC), trouble de l'humeur bipolaire de type II (BDII) et trouble de l'humeur unipolaire (MDD).	
.....	59
Tableau 6 : Principaux métabolites mesurés en SRM proton et signification.	70

I. INTRODUCTION

Parvenir à poser le diagnostic du trouble psychiatrique dans lequel s'inscrit l'épisode dépressif n'est pas une chose aisée. L'épisode dépressif, ou la phase dépressive, est souvent la porte d'entrée à la consultation psychiatrique et peut être le syndrome de différents troubles psychiatriques. Cet épisode dépressif pourra être un épisode soit du trouble dépressif caractérisé – *Major Depressive disorder* (MDD), soit du trouble de l'humeur bipolaire de type II – *Bipolar Disorder II* (BDII) s'il est associé à au moins un épisode hypomaniaque. La symptomatologie de cet épisode dépressif peut également être modulée par des comorbidités psychiatriques ou l'usage de substances psychotropes. Les présentations cliniques sont plurielles, non pathognomoniques d'un trouble donné. Le vécu subjectif du patient fait de chaque épisode dépressif une manifestation unique qui aura sa propre coloration. De plus, certains épisodes dépressifs sont dits « masqués » car leur expression clinique prend l'apparence de symptômes et de plaintes dits « somatiques », dans lesquels l'humeur n'est pas au premier plan. Le diagnostic clinique est incertain mais la prise de décision thérapeutique devra l'être, car les mesures à mettre en place seront inappropriées si le diagnostic posé est erroné.

L'épisode dépressif caractérisé marque l'entrée dans le soin plus que l'entrée dans la maladie. Le clinicien ne voit que très rarement des patients en phase symptomatique hypomaniaque car cet état est limité dans le temps et n'est pas accompagné de plainte de la part du patient, qui peut même le trouver bénéfique. Seule l'anamnèse minutieuse permettra peut-être d'identifier des prodromes ou des traits pré-morbides de susceptibilité. La différenciation entre trouble de l'humeur bipolaire et unipolaire est majeure car le traitement de la phase aiguë dépressive, le traitement de maintien, les mesures associées, l'éducation thérapeutique et l'information donnée au patient sur le pronostic ne seront pas les mêmes.

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur un élément clinique pour faire la distinction entre l'épisode dépressif du trouble bipolaire de type II et celui du trouble unipolaire. Dans la nosographie actuelle, le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM 5, l'épisode dépressif caractérisé a une description unique, et seuls les autres épisodes associés, notamment l'identification d'une période d'excitation maniaque ou hypomaniaque, permettent de différencier le trouble unipolaire du trouble bipolaire. L'amélioration de la prise de décision du médecin spécialiste pourrait être facilitée par l'utilisation de critères plus objectifs et

discriminants, qui n'existent pas à ce jour. La recherche de tels critères est l'objet de recherche des neurosciences cliniques et fondamentales.

Les neurosciences cognitives ont pour objet l'étude des bases neurales de la pensée. Leurs apports conceptuels enrichissent la compréhension que nous avons des troubles mentaux, comme le trouble de l'humeur et sa composante « dépression » par exemple. À l'heure actuelle, ces apports sont d'ordre génétique, moléculaire, morphologique, physiologique et clinique. Ils sont parcellaires et soumis à débat, mais la compréhension des mécanismes, qui sous-tendent les troubles psychiatriques, s'affine.

Le travail que nous vous présentons porte sur la distinction entre le trouble dépressif caractérisé, ou trouble de l'humeur unipolaire, et le trouble de l'humeur bipolaire de type II. Nous faisons l'hypothèse que si nous parvenons à mettre en évidence un des mécanismes qui sous-tend ces deux troubles, et qui aurait un profil différent pour ces deux troubles, cette particularité pourrait se retrouver au cours de l'épisode dépressif caractérisé. L'épisode dépressif caractérisé du trouble de l'humeur unipolaire et celui du trouble de l'humeur bipolaire, dont les critères diagnostiques cliniques sont les mêmes, se verraient alors discriminés par un critère complémentaire objectif.

Dans notre exposé, nous commencerons par les descriptions cliniques des troubles de l'humeur unipolaire et bipolaire, l'exposition des critères diagnostiques de la nosographie actuelle et des grandes lignes de leur prise en charge. Nous donnerons quelques éléments épidémiologiques pour les mettre en perspective avec les enjeux de santé publique.

La partie suivante sera consacrée à une revue de la littérature sur les connaissances actuelles qui permettraient de différencier le trouble dépressif unipolaire du trouble de l'humeur bipolaire. Ces connaissances regroupent des arguments forts, des résultats préliminaires intéressants attendant d'être répliqués et des hypothèses de travail. Nous verrons que ces connaissances se recoupent et que certaines commencent à apporter une compréhension sur la physiopathologie de ces troubles. Parmi l'ensemble des pistes empruntées par les neurosciences, nous nous focaliserons sur les travaux menés sur notre problématique, de la manière la plus exhaustive possible, en détaillant les aspects de neuro-imagerie fonctionnelle et métabolique qui ont motivé notre travail de recherche. Nous ferons un bref rappel sur les circuits de la récompense pour illustrer la partie sur la neuro-imagerie.

La troisième partie présentera notre travail de recherche de neuro-imagerie fonctionnelle. Nous introduirons la notion d'affect, qui est à la fois une composante clinique bien identifiée des troubles de l'humeur, mais aussi un objet singulier d'étude des neurosciences qui peut être exploré à différents niveaux. Ces différents niveaux d'études sont organisés dans des matrices que nous présenterons brièvement pour illustrer la démarche de recherche dans laquelle s'inscrit notre étude. Ce travail a été réalisé au cours d'une mobilité à Cardiff (Pays de Galles) lors de mon master 2 de neurosciences cliniques et fondamentales de l'université Claude Bernard, Lyon 1. J'étais alors rattaché à l'équipe d'accueil NPsy-Sydo de Clermont-Ferrand. C'est une étude sur l'activité du striatum ventral au cours d'un paradigme d'activation d'anticipation d'une récompense à l'IRM fonctionnelle. Les trois groupes de sujets que nous avons comparés sont des patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type II en phase euthymique (ou inter-épisode), un groupe de patients avec un trouble de l'humeur unipolaire en phase euthymique et un groupe contrôle de sujets dits sains.

La quatrième partie sera l'exposition des perspectives à donner à ce travail par la présentation d'un projet de recherche. L'IRM fonctionnelle est une technique qui renseigne sur l'activité neuronale (accrue, constante ou diminuée), mais cette technique ne renseigne pas sur la nature du mécanisme, à savoir si cette variation d'activité est excitatrice ou inhibitrice. C'est à cette question que nous tenterons d'apporter des éléments de réponse nouveaux. L'hypothèse présentée, nous exposerons dans cette partie les arguments en faveur de la faisabilité de cette étude et les modalités que nous mettrons en œuvre pour sa réalisation.

Dans une dernière partie, nous discuterons ces premiers résultats et exposerons la dynamique dans laquelle s'inscrivent nos travaux et ce qu'ils pourraient apporter, tant en termes de connaissances fondamentales qu'en termes d'application clinique concrète dans l'identification de biomarqueurs des troubles de l'humeur, pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

II. GÉNÉRALITÉS SUR LES TROUBLES DE L'HUMEUR

A. Histoire du trouble de l'humeur, de l'Antiquité à la nosographie actuelle

La première description d'un trouble de l'humeur date de 1 300 avant Jésus Christ dans le poème du « Juste Souffrant ». Un haut fonctionnaire babylonien se voyait désemparé, quitté de toute force, négligé, sans dignité et envahi de présages effrayants. Sa déchéance psychologique, physique et sociale a duré 2 ans, jusqu'à ce que le dieu Marduck le libère. Les babyloniens décrivaient déjà la clinique de troubles neurologiques et psychiatriques.¹ La première trace écrite du lien fait entre la mélancolie et la manie, et donc du premier « diagnostic de trouble bipolaire » de l'histoire, date d'un siècle avant Jésus Christ.² Ce lien fut établi par Arétée de Cappadoce. L'alternance des épisodes maniaques et dépressifs a ensuite été décrite par T. Willis au XVIIème siècle. C'est E. Kraepelin qui a réuni les troubles de l'humeur, bipolaires et unipolaires, dans le grand ensemble de la psychose maniaco-dépressive. Cet ensemble distinguait 18 types évolutifs. La dichotomie a ensuite été réintroduite par K. Kleinst et K. Leonhard, puis confirmée par C. Perris, J. Angst et G. Winokur.³⁻⁵

D'un point de vue méthodologique, Moore utilise en 1930 l'analyse factorielle pour étudier les troubles psychiatriques. Les premières échelles d'évaluations standardisées, pour l'usage infirmier, sont publiées dans les années 1940. Le premier essai clinique contrôlé est publié en 1957,⁶ année où sont proposés les premiers critères diagnostics de la maladie maniaco-dépressive.⁷

Dans la nosographie actuelle, le DSM 5⁸, les troubles de l'humeur regroupent :

- Trouble dépressif caractérisé
- Trouble dépressif persistant (dysthymie)
- Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle
- Trouble bipolaire de type I
- Trouble bipolaire de type II
- Trouble cyclothymique

Dans notre exposé nous présenterons plus en détail le trouble dépressif caractérisé et le trouble de l'humeur bipolaire de type II car notre travail s'intéresse à ce qui pourrait permettre de les discriminer.

B. Le trouble dépressif caractérisé

1. Clinique

Un épisode dépressif marque une rupture avec un état antérieur. Cette rupture peut être brutale ou insidieuse. La clinique est riche et la période d'état symptomatique comporte des symptômes de différentes natures, qui peuvent être discrets ou au contraire très bruyants et au premier plan, qui seront présent pendant plusieurs semaines.⁹

- **L'humeur dépressive** correspond à un état de tristesse pénible. Bien que le patient puisse associer cette tristesse à un événement de vie, le caractère pathologique vient du fait que cet état est prolongé et presque permanent. Cette tristesse marque une rupture avec l'état antérieur. Elle peut parfois être ancienne et sembler chronique, l'anamnèse s'intéressera alors à dater la survenue de cet épisode en cherchant les derniers événements de vie heureux dans l'histoire du sujet. L'humeur dépressive peut être modérée, elle s'apparente alors plus à une morosité de laquelle le patient peut être tiré si un événement particulièrement heureux survient, mais il retrouvera ensuite très vite son humeur dépressive. Elle peut être aussi plus marquée, des idées noires envahissantes peuvent survenir dès que le patient est inoccupé ou surgir lors d'une activité. Au stade extrême, la douleur morale peut conduire à la prostration.
- D'autres émotions peuvent accompagner l'humeur dépressive. La moindre difficulté lors de l'épisode peut susciter de l'anxiété. Les conséquences des difficultés sont majorées par le patient, les manifestations physiques plus présentes (palpitations, douleurs, nausées) et les ruminations peuvent conduire à des attaques de panique, d'agoraphobie ou de symptômes obsessionnels sévères.

L'hyperémotivité peut se manifester par l'effondrement qu'éprouve le patient à la prise de conscience d'une difficulté d'un tiers, ou lorsqu'il compare à ses difficultés en cours, au souvenir de son état pré-symptomatique ou à la bonne santé d'autrui.

L'irritabilité et la colère peuvent elles aussi être la réponse à un tracés mineur. Elles peuvent être la réponse à un sentiment d'incompréhension de l'entourage ou à une frustration de ne plus pouvoir mener sa vie comme auparavant. Elles sont non seulement éprouvées par le patient mais également souvent exprimées.

- **L'anhédonie**, ou incapacité à éprouver le plaisir, est un autre symptôme important. Ce symptôme peut exister en dehors de toute humeur dépressive. L'intérêt et le plaisir sont alors émoussés, moins intenses. Dans sa forme la plus extrême, elle revêt la forme d'une anesthésie affective douloureuse et s'accompagne d'une grande culpabilité car le patient ne ressent plus d'amour pour ses proches.
- Des symptômes psychologiques sont aussi associés. La perte de confiance en soi, ou **auto-dévalorisation**, se manifeste par un jugement très sévère par le patient lui-même de tout ce qu'il fait. Lorsqu'il se compare, il se trouvera toujours inférieur. Ce sentiment conduit, selon sa sévérité, à minima à un auto-jugement d'inutilité ou d'imposture, jusqu'à des idées quasi-délirantes d'être un poids ou un parasite pour la société, voire à des idées d'indignité. Cela s'accompagne d'une autocritique, par comparaison à autrui ou à lui-même dans son état antérieur, qui mène à une culpabilité exagérée.
- Suite aux constats d'incapacité, les sentiments d'impuissance peuvent alors s'installer. Le discours est centré sur une péjoration de l'avenir, et des **idées de ruine et d'incurabilité** voient le jour. Des **idées délirantes** centrées sur ces thématiques peuvent être présente lors d'épisodes très sévères.
- Tout devenant extrêmement douloureux et difficile à mettre en œuvre pour le patient, il privilégiera les solutions à court terme, avec le moins d'investissement émotionnel possible, ce qui se traduira par des conduites **d'évitement et de retrait social**.

- Les **idées suicidaires** apparaissent comme de simples images intrusives puis font l'objet de ruminations. La mort est d'abord envisagée de manière passive, puis de manière plus active. L'idée d'autolyse se présente avec de nombreuses alternatives comme la guérison ou les pensées dites « velcros » (ne pas pouvoir abandonner un proche, laisser une tâche inachevée). Les patients parlent volontiers de ce type d'idées, et évoquer ces idées ne les provoque pas. Il est donc indispensable d'interroger les patients sur cet aspect à chaque entretien clinique. La prise en charge de ces idées constitue une urgence médicale.
- En marge de cette symptomatologie, un autre ensemble de signes cliniques est important à évaluer car il impacte la qualité de vie et le fonctionnement des patients, il s'agit des **troubles cognitifs**.
L'épisode dépressif peut s'accompagner de troubles mnésiques, qui peuvent être confondus avec des troubles attentionnels. Ils devront être ré-explorés suite à la rémission pour les discriminer des principaux diagnostics différentiels que sont les démences. Les difficultés de concentration peuvent aussi être présentes. Les tâches peuvent être difficiles à mettre en œuvre et être interrompue précocement par manque de concentration soutenue. Les capacités décisionnelles peuvent être amoindries, des choix même bénins devenant impossibles à faire pour le patient. Des ruminations intrusives perturbent également les autres processus cognitifs par la place qu'elles viennent occuper. Tous ces symptômes cognitifs font partie de la dépression mais doivent faire rechercher une autre cause neurologique.
- La **fatigue** est également une dimension importante de l'épisode dépressif. Elle est psychique et physique. Elle débute par une fatigabilité qui s'installe progressivement, puis à des stades plus sévères elle devient constitutive et prend la forme de la clinophilie dans laquelle le patient se voit enfermé au point de cesser de s'alimenter.
- Le **ralentissement psychomoteur ou l'agitation psychomotrice** peuvent tous deux être retrouvés. Ces symptômes sont caractéristiques mais pas toujours présents. La perte de la mimique, une certaine raideur du tronc, la raréfaction des gestes doivent le faire évoquer. Le discours spontané est appauvri, les mots monosyllabiques sont privilégiés, l'intonation de voix est monocorde, les

réponses aux questions ont un délai qui s'allonge alors que le regard est fuyant, perdu à l'horizon. L'état de stupeur correspond à l'état le plus sévère. A l'inverse, le patient peut présenter un état d'agitation anxieuse et d'instabilité psychomotrice. Le discours est alors répétitif et stérile. Cet état doit faire craindre un raptus anxieux et justifie une hospitalisation.

- Pour compléter ce tableau clinique de l'épisode dépressif, les conduites instinctuelles doivent être explorées.

Le **sommeil** est souvent perturbé, avec des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes ou précoces. Une hypersomnie peut aussi être retrouvée.

L'**appétit** peut être perdu. Le retentissement est alors la perte de poids, parfois différée, car le patient « se force » à manger dans les phases précoces de l'épisode. L'altération peut être du côté de l'hyperphagie, cela s'observe chez des patients qui habituellement contrôlent leurs apports pour maintenir leur poids et qui n'ont alors plus le courage de le faire.

La **baisse de la libido** se caractérise chez l'homme principalement par l'impuissance, chez la femme par une dérégulation des menstruations, mais pour les deux, la jouissance sera émuée.

Les troubles digestifs fonctionnels et les plaintes algiques peu systématisées sont également fréquemment retrouvés. Ils peuvent être à l'origine d'une errance diagnostique par la multiplication des spécialistes consultés avant un médecin psychiatre. Ces plaintes peuvent devenir gravement invalidantes et participer à l'altération du fonctionnement psycho-social. Le patient peut développer la conviction délirante d'être atteint d'une maladie grave non-diagnostiquée.

2. *Nosographie du trouble dépressif caractérisé dans le DSM 5*

Dans l'usage clinique comme dans la recherche, le trouble dépressif caractérisé est communément diagnostiqué selon les critères du DSM 5.⁸ Dans cette 5^{ème} édition, la définition est restée stable pour ce trouble par rapport aux éditions précédentes. Pour retenir le trouble dépressif caractérisé, 5 symptômes sur les 9 définis (dont au moins l'humeur dépressive ou

l'anhédonie) doivent être présents sur une période d'au moins deux semaines et représentant un changement par rapport au fonctionnement antérieur de l'individu. Ces 9 symptômes sont :

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée (se sentir vide, triste, sans espoir)
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours
9. Pensées de mort récurrentes.

Les symptômes doivent induire une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. Ils ne doivent pas être imputables aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

L'ensemble de ces critères signe l'épisode dépressif caractérisé si leur survenue n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.

Il ne faut pas non plus retrouver d'épisodes maniaques ou hypomaniaques non imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale à l'anamnèse – **Annexe 1**.

Le trouble dépressif caractérisé est subdivisé en deux catégories :

- Épisode unique
- Épisode récurrent

La définition du trouble est donc confondue avec celle de l'épisode si ce dernier est isolé.

Ces deux subdivisions sont elles-mêmes définies selon leur sévérité et leur évolution :

- Léger
- Moyen
- Grave
- Avec caractéristiques psychotiques
- En rémission actuelle
- En rémission complète
- Non spécifié – **Annexe 2**.

3. *Épidémiologie*

Selon l'organisation mondiale de la santé, les troubles mentaux constituent une des plus lourdes charges en termes de morbidité dans le monde, affectant environ 450 millions de personnes. Le trouble dépressif caractérisé est une pathologie commune et complexe. La prévalence vie entière de ce trouble est de l'ordre de 15%.¹⁰ Presque 7,5% des 15-85 ans vont faire l'expérience d'un épisode du trouble dépressif caractérisé, dont la moitié d'intensité modérée à sévère selon les données INPES.^{11,12} La prévalence annuelle peut atteindre 25% dans la population avec une affection médicale chronique.¹³ Les facteurs de risque sont multifactoriels, génétiques, médicaux, sociaux et environnementaux.

4. *Évolution et pronostic*

L'évolution de la maladie est complexe, la présentation initiale peut revêtir des symptômes physiques, comme la douleur (céphalées, musculo-squelettique, abdomino-

pelvienne), des symptômes neurovégétatifs ou des modifications cognitives. L'évolution est variable, certains patients ne connaissent pas de période de rémission (de plus de 2 mois sans symptôme ou très peu et de faible intensité), d'autres n'auront plus de symptômes, pendant plusieurs années, entre deux épisodes de faible intensité.

Distinguer les patients qui présentent une exacerbation de symptômes d'un trouble dépressif de ceux qui présentent des symptômes d'apparition récente est important pour prédire l'évolution de la maladie. La survenue récente de symptômes est associée à une récupération probable à court terme. Certains patients dont l'épisode n'a débuté que depuis quelques mois peuvent même présenter une rémission spontanée. La chronicisation des symptômes fait décroître les chances que les traitements conduisent à une rémission complète. Les rémissions incomplètes sont également associées à la présence de symptômes psychotiques, de symptômes sévères, d'une anxiété prédominante et de troubles de personnalité.¹⁴

La plupart des patients avec des symptômes d'un trouble dépressif caractérisé évoluent vers une amélioration clinique. Le début du rétablissement survient typiquement 3 mois après le début des symptômes pour 40% des patients, et dans l'année pour environ 80% d'entre eux. Une étude observationnelle prospective de patients présentant un trouble dépressif caractérisé rapporte que 70% parviennent à une rémission : 43% en 6 mois avec un maintien supérieur à 3 ans, 40% avec des fluctuations entre rechute et rémission, et une minorité, 17%, demeurera symptomatique sans période de rémission.¹⁵ Ces données sont similaires à la proportion des 33% des patients qui ne répondent pas à 4 lignes de traitement lors d'un essai : *the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*, mais moins que ce qui fut constaté dans une cohorte finlandaise.^{16,17}

Les symptômes dépressifs résiduels tels que la fatigue, les dysfonctions cognitives et l'insomnie, peuvent persister après un traitement bien conduit.¹⁸ La persistance de symptômes après le traitement augmente le risque de récurrence d'épisode du trouble dépressif caractérisé. Ces symptômes impactent négativement la qualité de vie du patient.

5. *Prise en charge thérapeutique et suivi*

La prise en charge du trouble dépressif caractérisé a fait l'objet en France d'une recommandation de bonne pratique par la Haute Autorité de Santé (HAS) en Octobre 2017.¹⁹

Ces recommandations soulignent l'importance de l'alliance thérapeutique faite d'empathie, d'écoute et de réassurance, ainsi que celle de l'information donnée au patient. Cette information porte sur le trouble et les possibilités de prises en charge. Elle est donnée au patient et à son entourage. Elle permet aussi d'établir un projet thérapeutique qui sera régulièrement réévalué.

Le deuxième volet est celui du suivi et des conseils de mode de vie. Ce suivi doit prendre en compte les comorbidités, les prises de toxiques et l'automédication. Il doit également permettre de vérifier les contre-indications aux traitements pharmacologiques et surveiller la survenue d'effets indésirables, cela pour inciter à l'adhésion et à l'observance au traitement proposé. Les conseils de mode de vie ne sont pas spécifiques au trouble dépressif caractérisé. Les points clefs sont le respect des rythmes de vie, notamment le cycle nyctéméral, une activité physique et sociale régulière et éviter la consommation de substances psychoactives.

Le troisième volet est celui de la prise en charge thérapeutique. La prise de décision en concertation avec le patient, le suivi initial rapproché, et la vérification de l'accessibilité à une psychothérapie pour le patient sont les grands principes généraux. Il existe trois arbres décisionnels proposés par l'HAS, en fonction de l'intensité de l'épisode dépressif du trouble dépressif caractérisé. Nous présentons celui de la stratégie de prise en charge de l'épisode d'intensité sévère qui justifie un avis spécialisé systématique, contrairement aux épisodes d'intensité faible à modérée pour lesquels la médecine générale et la psychothérapie de soutien peuvent permettre de sursoir à cet avis spécialisé.

La stratégie thérapeutique globale de prise en charge de l'épisode dépressif du trouble dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte implique un avis spécialisé et un traitement antidépresseur. Le diagnostic peut être posé par le médecin généraliste qui aura fait une évaluation du risque suicidaire, comme pour les épisodes d'intensité faible et modérée. La suite de la prise en charge est résumée dans l'arbre décisionnel suivant – **Figure 1**.

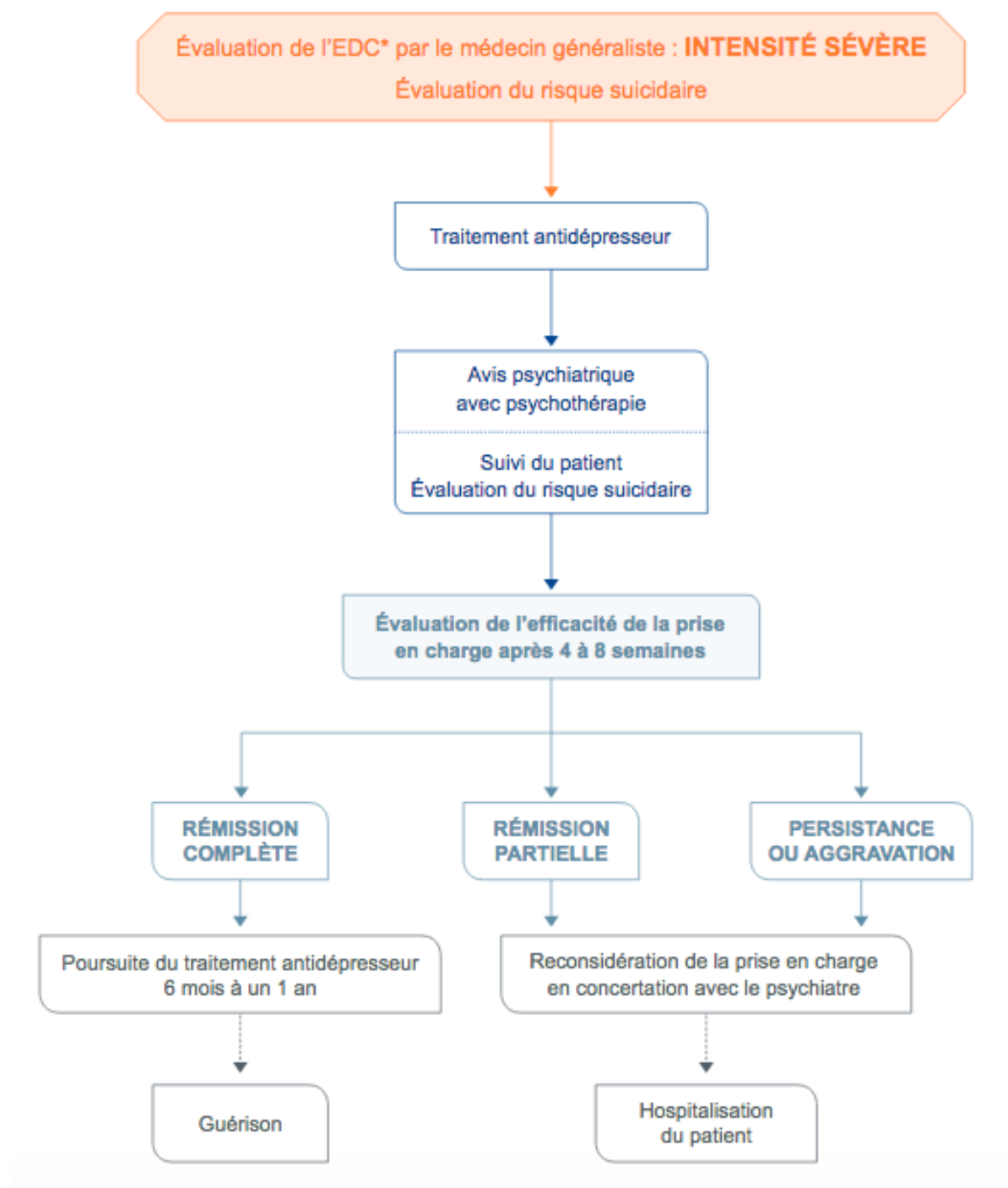


Figure 1 : Stratégie thérapeutique globale de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère de l'adulte.¹⁹

Le quatrième volet concerne les psychothérapies. Ces psychothérapies sont choisies en fonction des préférences du patient, de l'efficacité de psychothérapies antérieures, des compétences du clinicien, et de l'accessibilité financière. Il n'existe pas de données comparatives entre les différentes approches, toutes les psychothérapies peuvent alors être mises en œuvre. Elles peuvent être individuelles, familiales ou en groupe. Elles sont toutes

structurées à l'exception de la psychothérapie de soutien qui est propre à la relation de soins.

Les psychothérapies recommandées sont les suivantes :

- Psychothérapies de soutien
- Thérapies cognitivo-comportementales
- Psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration analytique
- Thérapies systémiques
- Psychothérapies interpersonnelles
- Thérapies d'acceptation et d'engagement

Le cinquième volet porte sur les antidépresseurs. Le choix de la molécule devrait être guidé par le profil de tolérance et la simplicité de mise en place. En raison de cela, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et la classe « autres antidépresseurs » (à l'exception de la tianeptine qui crée des dépendances et de l'agomélatine hépatotoxique) sont les traitements de première intention. Les tricycliques sont recommandés en seconde intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase font l'objet d'une prescription spécialisée, en « dernier recours », en raison de leur toxicité (hépatotoxicité et hypotension artérielle, sauf si consommation d'amines sympathicomimétiques ou d'aliments riches en tyramine où des crises hypertensives sont alors observées) et de leurs nombreuses interactions. L'évaluation de l'efficacité, de la tolérance et du risque suicidaire justifie un suivi rapproché. La recherche de la dose minimale efficace est la règle. La co-prescription de benzodiazépines peut être justifiée en début de traitement. La durée de prescription d'un antidépresseur pour un premier épisode doit se poursuivre 6 mois à un an après la rémission pour prévenir les rechutes. L'arrêt du traitement doit être progressif, en concertation entre le médecin prescripteur et son patient. Il peut exister des signes de sevrage en cas d'arrêt brutal.

Les derniers volets apportent des précisions sur l'attention qui doit être accordée à l'entourage et aux populations de patients spécifiques que sont les personnes âgées et les femmes enceintes.

C. Le trouble bipolaire

1. Clinique

Le trouble bipolaire correspond à une alternance d'épisodes thymiques, de polarité dépressive à maniaque, entrecoupé de phases inter-épisodiques dites asymptomatiques mais pouvant comprendre des symptômes résiduels. La clinique de l'épisode dépressif bipolaire répond à la même description que celle de l'épisode dépressif du trouble dépressif caractérisé. Quelques particularités existent et elles sont à rechercher lors de l'entretien conduit en vue de l'établissement du diagnostic. Ces particularités sont rappelées dans une « fiche Mémo » de l'HAS datant de 2016²⁰ – **Figure 2** :

SITUATION 3 : RECHERCHE D'INDICATEURS DE BIPOLARITÉ

Il est recommandé de rechercher les indicateurs permettant de suspecter une évolution possible vers une bipolarité.

Les indicateurs de bipolarité en premier lieu sont :

- une survenue précoce de dépression avant 25 ans ;
- des antécédents d'épisodes dépressifs et multiples (3 ou plus) ;
- des antécédents familiaux connus de trouble bipolaire ;
- un épisode dépressif avec ou sans caractéristiques psychotiques, survenant dans le *post-partum* ;
- des caractéristiques atypiques de l'épisode dépressif telles qu'une hyperphagie, une hypersomnie ;
- des caractéristiques psychotiques congruentes avec l'humeur ;
- une réponse atypique à un traitement antidépresseur (non-réponse thérapeutique ; aggravation des symptômes ; apparition d'une agitation ; apparition de notion d'hypomanie même brève) ;
- un épisode de manie ou un virage maniaque sous traitement par antidépresseur, qui suffisent pour diagnostiquer un trouble bipolaire.

Les indicateurs de bipolarité en deuxième lieu sont :

- certaines particularités de l'épisode dépressif : agitation, hyperréactivité émotionnelle, irritabilité, avec des débuts et des fins abrupts, sans facteur déclenchant identifié ;
- une suicidalité (passage répété à l'acte suicidaire par des moyens violents) ;
- des passages à l'acte délictueux, des conduites sexuelles à risque.

Figure 2 : Recommandation HAS 2016 sur la recherche d'indicateur de bipolarité.²⁰

La clinique de la polarité opposée à celle de l'épisode dépressif est celle de l'épisode maniaque. Cet épisode se définit par une humeur euphorique et/ou irritable, associée à une hyperactivité physique et psychique. L'intensité des symptômes permet la distinction entre manie et hypomanie. L'hypomanie est ainsi moins invalidante et la plupart du temps compatible

avec un bon niveau de fonctionnement socio-professionnel, ce qui explique que cet état ne soit que très rarement un motif de consultation médicale.

Nous allons décrire l'épisode maniaque pour lequel la symptomatologie est plus évidente.⁹ Dans sa forme la plus caractéristique, le patient est très enjoué et la mimique est très expressive. Le discours est spontané, il est difficile d'interrompre le patient qui présente une agitation psychomotrice. Contrairement à la négligence que l'on retrouvait dans l'épisode dépressif, l'habitus sera ici plus soigné, plus coloré et bien souvent extravagant.

Trois grands ensembles symptomatiques sont à explorer et à décrire :

- L'humeur qui est exaltée, de tonalité très positive. La perte de la juste distance interpersonnelle s'accompagnera de familiarité. La labilité émotionnelle peut être importante, avec des passages rapides du rire aux larmes. L'irritabilité est aussi souvent associée. L'estime de soi augmentée et l'optimisme affirmé peuvent conduire le patient à se lancer dans des projets démesurés, on parle alors de mégalomanie. L'hypersyntonie est une hyperesthésie affective qui conduit le patient à ressentir les émotions de son environnement affectif de manière exagérée. L'hypersensorialité donne à ces épisodes une tonalité de plénitude due à l'acuité augmentée des perceptions sensorielles.
- L'accélération des processus idéiques, ou tachypsychie, rend la fluence verbale très élevée, voire intarissable, et conduit également à une fuite des idées et à une grande distractibilité, le patient ne pouvant plus se suivre lui-même. C'est souvent une dimension symptomatique à l'origine de ludisme, comme les calembours, qui sont incohérents et se manifestent comme des « coq-à-l'âne ». Il en résulte un certain théâtralisme. Cette logorrhée peut également prendre la forme d'une graphorrhée, le patient pouvant alors écrire beaucoup, de manière cathartique.
- L'hyperactivité physique se manifeste par une insomnie sans fatigue, avec des réveils de plus en plus précoces, une absence de sentiment de fatigue. Ce symptôme est important car il peut entretenir l'épisode maniaque. Un amaigrissement peut être associé à la dépense énergétique accrue, due à l'hyperactivité, qui ne s'accompagne pas d'une hausse des apports caloriques. La désinhibition conduit souvent les patients à des difficultés personnelles (« engagements » affectifs fréquents) et professionnelles

(changement d'activité, excès d'activité stérile ou engagement dans des escroqueries).
Les actes médico-légaux sont fréquents.

En fonction de l'association des épisodes entre eux, de leur intensité et de leur dynamique, plusieurs types de troubles de l'humeur bipolaire sont décrits :

- Le trouble de l'humeur bipolaire de type I (BDI), qui associe des épisodes de manie et des épisodes dépressifs
- Le trouble de l'humeur bipolaire de type II (BDII), qui associe des épisodes d'hypomanie et des épisodes dépressifs
- Le trouble cyclothymique, qui se définit par une succession sur une durée minimale de 2 ans de périodes d'hypomanie et de dépression légère. Ce trouble constitue une forme atténuée de trouble bipolaire.

Le trouble de l'humeur bipolaire de type II est un trouble qui va associer des épisodes dépressifs caractérisés et des phases hypomaniaques entrecoupées de phases inter-épisodes, avec ou sans symptômes résiduels. C'est un trouble pour lequel l'enjeu diagnostique est important, car les phases hypomaniaques sont rarement le motif d'une consultation en psychiatrie, les patients ne s'en plaignant pas. Elles devront être recherchées à l'anamnèse, car le diagnostic d'un trouble de l'humeur bipolaire de type II conduit à une prise en charge différente du trouble de l'humeur unipolaire.

2. *Nosographie*

a) *Épisode maniaque, hypomaniaque et dépressif*

Nous ne présenterons pas de nouveau dans cette partie les critères de **l'épisode dépressif caractérisé** car ils sont les mêmes que ceux du trouble dépressif caractérisé. Cela fait de l'épisode dépressif caractérisé un épisode peu spécifique du trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire.⁸

L'épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable.⁸ L'augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie persiste la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins 1 semaine. Parmi 9 critères, 3 doivent être présents avec une intensité significative, c'est-à-dire marquant une rupture avec le comportement habituel :

1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
2. Réduction du besoin de sommeil
3. Plus grande communicabilité ou désir constant de parler
4. Fuite des idées ou sensation subjective que les pensées défilent
5. Distractibilité rapportée ou observée
6. Augmentation de l'activité orientée vers un but ou agitation psychomotrice
7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables

L'épisode doit s'accompagner de modifications indiscutables du fonctionnement perturbant le fonctionnement professionnel ou les activités sociales ou nécessitant une hospitalisation. L'épisode ne doit pas être imputable aux effets psychologiques d'une substance – **Annexe 3.**

L'épisode hypomaniaque se différencie de l'épisode maniaque par sa durée, son intensité et son retentissement fonctionnel.⁸

Les modifications du niveau d'énergie doivent être présentes presque tous les jours pendant au moins 4 jours consécutifs. L'épisode doit s'accompagner de modifications indiscutables du fonctionnement, manifestes pour les autres. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement socio-professionnel ni une hospitalisation. Les symptômes psychotiques sont exclus car ils sont une des signatures d'un épisode maniaque. Enfin l'épisode ne doit pas être imputable aux effets physiologiques d'une substance – **Annexe 4.**

b) *Le trouble bipolaire de type I et II et le trouble cyclothymique.*

Comme le trouble dépressif caractérisé, les troubles de l'humeur bipolaire et le trouble cyclothymique sont définis dans le DSM 5.

Les critères diagnostiques des troubles bipolaires I doivent répondre à ceux d'au moins un épisode maniaque.⁸ La survenue de l'épisode ne doit pas être mieux expliquée par un trouble schizotypique, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie ou un autre trouble psychotique spécifié ou non spécifié. Le trouble est défini par son épisode en cours, sa rémission partielle ou complète, sa sévérité et ses caractéristiques psychotiques – **Annexe 5**.

Le trouble bipolaire de type II sera retenu si le patient remplit les critères pour au moins un épisode hypomaniaque et au moins un épisode dépressif, qu'il n'a jamais présenté d'épisode maniaque, que les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques⁸ – **Annexe 6**.

Le trouble bipolaire de type II est précisé par le caractère de l'épisode en cours ou la rémission (partielle ou totale), son intensité et ses critères de spécificité comme par exemple la survenue en *péri-partum*.

Les critères diagnostiques des troubles cyclothymiques sont l'existence pendant au moins deux ans de symptômes hypomaniaques et dépressifs, sans que cela soit significatif pour retenir un des deux épisodes.⁸ Ces symptômes doivent être présents plus de la moitié du temps. Il ne doit pas exister de périodes de plus de 2 mois consécutifs sans symptôme. Ils ne doivent pas être imputables aux effets psychologiques de substances. Ils entraînent une détresse clinique dans le fonctionnement social et professionnel.

3. *Épidémiologie*

Le trouble de l'humeur bipolaire, tel qu'il est diagnostiqué par la définition du DSM 5, concerne 1 à 2 % de la population générale. Des enquêtes épidémiologiques portant sur la

prévalence de ce trouble et ses formes atténuées répondant à une définition étendue estiment cette prévalence vie entière de 3,4 à 6,4%.²¹

Le trouble se manifeste précocement, le plus fréquemment chez l'adolescent et le jeune adulte, avec un âge moyen de 18 ans pour le trouble bipolaire I et de 20 ans pour le trouble bipolaire de type II. Le sexe ratio est de 1 mais le trouble bipolaire présente quelques caractéristiques différentes entre les deux sexes. Ce trouble a un début plus tardif chez les femmes, avec une fréquence plus élevée d'épisodes dépressifs et de cycles rapides.

4. *Évolution et pronostic*

La totalité des épisodes représente 20% de la vie des patients et une évolution défavorable concernerait 41% des patients.²² Des études de suivi plus récentes montrent des taux plus importants. Sur une période de suivi de 13 ans, les patients présentaient des symptômes pendant 50 % du temps, majoritairement à polarité dépressive.^{23,24} Selon l'OMS, il fait partie des 10 maladies les plus coûteuses et invalidantes au plan mondial. Le taux de mortalité est deux à trois fois supérieur pour la population de patients présentant ce trouble que celui de la population générale. Le risque suicidaire est estimé à 15% dans la population non prise en charge. La souffrance s'étend à l'entourage du patient. Le trouble expose également le patient à la désocialisation et à la justice par la perte de contrôle qu'il entraîne. La comorbidité avec l'abus de substance toxiques s'élèverait à 60%.

Les conséquences socioprofessionnelles et familiales de ce trouble bipolaire sont considérables, deux tiers des patients divorcent, un tiers est au chômage et la moitié sont confrontés à des difficultés financières et ce indépendamment de désinsertion scolaire ou du monde du travail. Un quart des patients sera concerné par la justice étant impliqué dans des actes médicaux légaux.

Sans traitement, le trouble bipolaire évolue vers une aggravation de la maladie avec des épisodes de plus en plus fréquents et intenses.²⁵ Identifier ce trouble et le prendre en charge précocement est un enjeu de premier plan. Seul 5 à 15% des patients atteint de trouble bipolaire de type II évolueront vers un trouble de type I.

5. Prise en charge thérapeutique et suivi

a) Introduction, évaluation

Pour le trouble de l'humeur bipolaire, les recommandations HAS de juin 2015 indiquent qu'un avis spécialisé est requis²⁰ – **figure 3**.

Arbre décisionnel

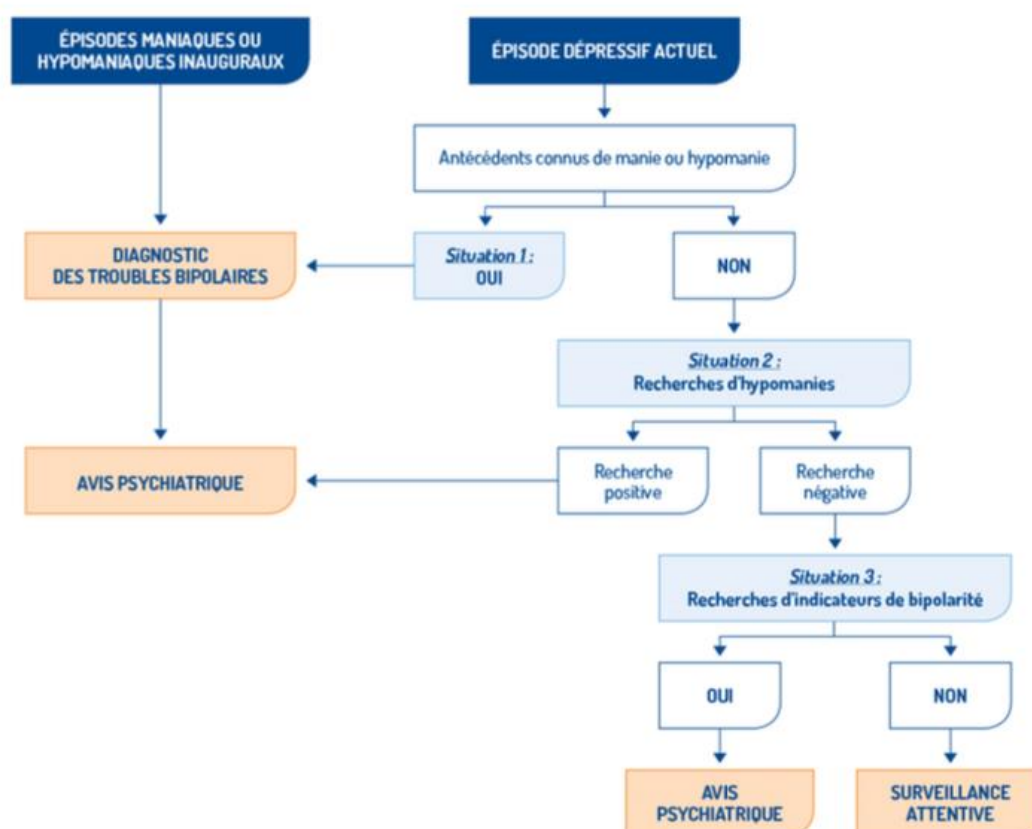


Figure 3 : Arbre décisionnel des recommandations de l'HAS de juin 2015 sur le trouble bipolaire.²⁰

Si l'épisode inaugural est un épisode maniaque, les recommandations rappellent qu'il s'agit d'une urgence psychiatrique et que l'indication d'hospitalisation est posée.

L'évaluation du risque suicidaire répond aux critères d'évaluation du modèle appelé « RUD » pour Risque – Urgence – Dangersité. Cette évaluation est un élément important pour retenir les indications d'hospitalisation. **Tableau 1**.

Évaluer la sévérité du trouble bipolaire

Il est recommandé de rechercher les signes de sévérité par un entretien clinique avec l'aide de l'entourage du patient.

Pour ceux de l'épisode dépressif, rechercher :	Pour ceux communs aux épisodes dépressifs et maniaques :	Pour ceux de l'épisode maniaque :
<ul style="list-style-type: none"> des symptômes psychotiques : délires (idées de ruine, persécution), hallucinations visuelles ou auditives ; des caractéristiques mélancoliques : incurabilité, indignité, culpabilité qui peuvent être d'intensité délirante, une douleur morale (état de détresse associée à une souffrance profonde) ; des idées et des projets suicidaires. 	<ul style="list-style-type: none"> rechercher une intoxication ou un sevrage de l'alcool ou de drogues ; évaluer le retentissement somatique (dénutrition, déshydratation, incurie) ; évaluer la sévérité des troubles du sommeil ; évaluer la sévérité d'une éventuelle confusion ; rechercher des symptômes catatoniques (par exemple une immobilité motrice). 	<ul style="list-style-type: none"> rechercher des symptômes psychotiques : délires (mégalomanie, persécution), hallucinations visuelles ou auditives ; évaluer la sévérité de l'agitation psychomotrice et de l'hétéro-agressivité ; évaluer la sévérité des conduites à risque (achats inconsidérés, conduites sexuelles à risque, actes délictueux, etc.).

Tableau 1 : Critères d'évaluation du risque suicidaire, recommandations HAS de juin 2015.²⁰

La prise en charge spécialisée repose premièrement sur l'identification précise de l'épisode en cours car l'approche thérapeutique d'un épisode maniaque, hypomaniaque, dépressif ou euthymique avec des symptômes résiduels, varie de manière considérable selon les cas.²⁶

b) Les objectifs à court terme, i.e. pour l'épisode en cours

L'épisode maniaque est une urgence médicale, la prise en charge comporte une hospitalisation, une admission en soins psychiatriques à la demande d'un tiers ou en péril imminent, la recherche systématique de prise de toxiques, la recherche de comorbidités non psychiatriques, la recherche systématique de contagé (IST), une chimiothérapie par thymorégulateur (Parmi les trois classes disponibles) le plus précocement possible, un traitement symptomatique sédatif si nécessaire, la surveillance clinique et paraclinique de l'efficacité et de la tolérance de ces traitements, une prévention du risque suicidaire et auto/hétéro-agressif, une sauvegarde de justice si dépenses excessives, une déclaration ALD 30, une information donnée aux proches.²⁷

c) Les objectifs à long terme

Les objectifs de prise en charge thérapeutique à long terme selon l'HAS sont les suivants :

- Stabiliser l'humeur
- Prévenir les rechutes
- Dépister et traiter les comorbidités psychiatriques et médicales
- Aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et à accepter son traitement
- Préserver les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et la qualité de vie du patient
- Évaluer et tenter de préserver au maximum le niveau de fonctionnement social et professionnel, et la vie affective et relationnelle
- Prendre en compte le mode de fonctionnement psychique et une dimension plus subjective (affectivité, représentations).

Le recours à l'hospitalisation est surtout indiqué pour les décompensations thymiques sévères et aiguës. La prise en charge au long cours se réalise en ambulatoire, par une équipe multidisciplinaire.

d) Les traitements pharmacologiques, les thymorégulateurs

Il n'y a pas de standardisation des traitements pharmacologiques. Plusieurs schémas thérapeutiques existent, les différentes options sont à envisager avec le patient après qu'il ait reçu une information claire. L'implication du patient dans le choix de la stratégie à adopter renforce les chances d'observance. C'est ce que l'on appelle la décision médicale partagée.

Il existe 3 classes de thymorégulateurs, le lithium, les anticonvulsivants et les antipsychotiques.

Les mécanismes d'actions du lithium sont complexes, multiples, immédiats et différés. Les indications du lithium sont le traitement de la manie aiguë, la prévention des récurrences, la prévention du suicide, la prévention de l'impulsivité et de l'agressivité, la potentialisation des antidépresseurs. Il est très efficace dans la prise en charge des épisodes maniaques,

dépressifs et dans la phase de maintenance de la rémission. Ces caractéristiques en font le « *gold standard* » du traitement du trouble bipolaire en l'absence d'insuffisance rénale.

Les anticonvulsivants ont un mode d'action relativement mal connu mais il ferait intervenir le métabolisme du GABA. Les principaux utilisés en clinique sont le valproate, la lamotrigine et la carbamazépine. Ils sont efficaces dans les épisodes maniaques (valproate et carbamazépine) et dans les épisodes dépressifs (lamotrigine) et peuvent tous contribuer à la phase de maintenance.

Les antipsychotiques atypiques ont un mode d'action via les voies dopaminergiques et sérotoninergiques. Les principaux utilisés sont la quétiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine et la clozapine. Ils sont efficaces principalement pour l'épisode maniaque et la phase de maintenance, mais certains le sont aussi pour l'épisode dépressif comme l'olanzapine et la quétiapine.

Dans un article de synthèse publié en 2015, les auteurs synthétisaient et exposaient des indications pour guider le choix de la prescription à la lumière des connaissances actuelles –

Tableau 2.

	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.¹⁵⁻¹⁸ 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.

Tableau 2 : Prise en charge pharmacologique du trouble bipolaire dans les épisodes maniaques, dépressifs et les phases de maintenance ²⁶ .

e) Les traitements non pharmacologiques

Comme pour le trouble dépressif caractérisé, la psychothérapie doit être associée, selon les mêmes principes. La remédiation cognitive et les stratégies de réhabilitation peuvent aussi faire partie de la stratégie de prise en charge.

Dans certaines indications comme des symptômes sévères après échec des autres options thérapeutiques ou un pronostic vital mis en jeu (épisode dépressif sévère, mauvaise tolérance aux traitements psychotropes, comorbidités médicales non psychiatriques, état catatonique, épisode maniaque sévère et prolongé, contre-indication aux traitements pharmacologiques : femmes enceintes et personnes âgées par exemple), les traitements physiques tels que les sismothérapies peuvent aussi être un traitement curatif des épisodes.

III. REVUE DE LA LITTÉRATURE DES PRINCIPAUX BIOMARQUEURS DIFFÉRENCIANT LE TROUBLE DE L'HUMEUR UNIPOLAIRE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Dans la première partie, nous avons défini le trouble de l'humeur unipolaire et le trouble bipolaire. Lorsqu'il s'agit d'un trouble bipolaire de type II, ces deux troubles aboutissent à une demande de prise en charge à l'occasion de la survenue d'un épisode dépressif caractérisé (car l'hypomanie est rarement un motif de consultation). Cet épisode dépressif est peu spécifique car ses critères diagnostiques sont les mêmes pour les deux troubles.

Dans cette deuxième partie, nous verrons dans une revue de littérature quels sont les principaux marqueurs candidats pour différencier le trouble de l'humeur unipolaire du trouble de l'humeur bipolaire. Nous ferons un rappel sur le circuit de la récompense, qui est un substratum anatomique de l'affect, en introduction de la partie sur l'imagerie.

A. Comparaison MDD/BD – Sur le plan clinique

De nombreuses études ont été consacrées à la question de la différenciation clinique entre la dépression du trouble de l'humeur bipolaire et celle du trouble de l'humeur unipolaire.²⁸⁻³⁰ Les résultats de ces études sont limités, car très hétérogènes et peu répliqués.

En 2002, des auteurs avaient proposé des critères en faveur du diagnostic d'un trouble bipolaire – **Tableau 3**. Ces caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif sont celles qui sont rappelées par les recommandations HAS.

<p>A At least one major depressive episode</p> <p>B No spontaneous hypomanic or manic episodes</p> <p>C Either of the following, plus at least 2 items from criterion D, or both of the following plus 1 item from criterion D:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A family history of bipolar disorder in a first-degree relative 2. Antidepressant-induced mania or hypomania <p>D If no items from criterion C are present, 6 of the following 9 criteria are needed:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hyperthymic personality (at baseline, non depressed state) 2. Recurrent major depressive episodes (> 3) 3. Brief major depressive episodes (on average, < 3 months) 4. Atypical depressive symptoms (DSM-IV criteria) 5. Psychotic major depressive episodes 6. Early age of onset of major depressive episode (< age 25) 7. Postpartum depression 8. Antidepressant "wear-off" (acute but not prophylactic response) 9. Lack of response to ≥ 3 antidepressant treatment trials
<p>Re printed with permission. SN Ghaemi, JY Ko, FK Goodwin (57)</p>

Tableau 3 : Définition proposée du trouble du spectre bipolaire.³⁰

Une étude pour laquelle les auteurs ont revisité les hypothèses évoquées dans la littérature a porté sur un très large échantillon de patients (1228 au total dont 386 bipolaires I, 158 bipolaires II et 684 unipolaires) et 34 caractéristiques cliniques de la dépression étudiées dans de précédentes études.³¹

Sept caractéristiques cliniques sont ressorties comme significativement associées à la dépression du trouble de l'humeur bipolaire I en comparaison à la dépression du trouble de l'humeur unipolaire :

1. Symptomatologie délirante
2. Ralentissement psychomoteur
3. Incapacité
4. Plus fort taux de symptômes mixtes
5. Nombre plus important d'épisodes
6. Longueur plus courte des épisodes
7. Plus d'expérience d'élévation de l'humeur après l'induction du traitement antidépresseur

Ces sept caractéristiques semblent robustes car elles permettent de discriminer statistiquement les deux troubles dans un échantillon indépendant. Cependant seules deux caractéristiques ressortent de cette étude pour différencier la dépression du trouble de l'humeur bipolaire de type II de la dépression du trouble de l'humeur unipolaire :

1. Le plus fort taux de symptômes mixtes
2. L'expérience d'un épisode d'élation de l'humeur suite à l'induction d'un traitement antidépresseur.

Ces conclusions sont insuffisantes pour notre sujet car la seule caractéristique clinique robuste, avant la mise en place du traitement lors du premier épisode de dépression pour différencier le trouble de l'humeur bipolaire de type II de celui unipolaire, est la présence de symptômes mixtes qui ne sont pas systématiquement présents lors du premier épisode dépressif.

Au-delà de la clinique psychiatrique, des auteurs se sont intéressés aux anomalies physiques mineures (Minor Physical Anomalies, MPAs) que l'on peut retrouver dans les troubles psychiatriques.³² Ces MPAs sont issues d'erreurs insignifiantes lors de la morphogénèse, d'apparition anténatale. Elles pourraient être une information majeure épidémiologique. La présence de MPAs est un indicateur du développement embryonnaire car le système nerveux central et la peau ont une origine commune. Ils sont issus de l'ectoderme. La présence de MPAs pourrait être un marqueur « externe » d'une anomalie du développement du système nerveux central.

Dans leur revue de la littérature, les auteurs suggèrent que les données montrent une plus forte probabilité que ces MPAs soient associées à un trouble de l'humeur bipolaire qu'à un trouble de l'humeur unipolaire.

B. Comparaison MDD/BD – Sur le plan neuropsychologique

Les troubles de l'humeur bipolaire et unipolaire sont associés à des difficultés neurocognitives, et ce même lors des périodes de rémission, c'est-à-dire sans symptôme thymique. Une méta-analyse récente a été conduite pour dire si les connaissances actuelles permettent de différencier deux profils neurocognitifs différents entre des patients euthymiques

présentant un trouble de l'humeur bipolaire et des patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur unipolaire.³³ Les auteurs concluent leur méta-analyse en deux points principaux :

1. Il n'y a pas de différence de performance dans les mesures de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives et de la théorie de l'esprit entre les deux groupes cliniques.
2. En ce qui concerne la mémoire verbale, il y a une tendance à retrouver de plus grandes difficultés chez les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire qu'unipolaire.

Les auteurs soulignent que de nombreuses variables connues pour avoir un impact négatif sur la cognition ne sont pas suffisamment contrôlées. Parmi ces facteurs ils citent :

- Le traitement en cours,
- L'âge de survenue du trouble,
- Le quotient intellectuel pré-morbide,
- Le sous-type de trouble de l'humeur bipolaire.

C. Comparaison MDD/BD – Sur le plan biologique

1. La composition des acides gras périphériques

Le métabolisme des acides gras a montré un rôle important dans la dépression bipolaire et la dépression unipolaire. Le mécanisme physiopathologique suspecté et celui du rôle des acides gras dans l'inflammation. Une étude portant sur les différents niveaux circulants d'acides gras dans différents groupes de patients, a permis de préciser quelques profils qui se différencient.³⁴ Les quatre groupes comparés sont un groupe de patients avec une dépression unipolaire, un avec une dépression bipolaire, un avec une dépression bipolaire en rémission et enfin un groupe contrôle de sujets sains.

Les résultats de cette étude montrent qu'il n'y a pas de différence significative sur les niveaux totaux d'acides gras polyinsaturés, d'acides gras saturés, ou des acides gras mono-insaturés entre les différents groupes. Mais l'analyse plus spécifique de ratios a permis de

différencier certains groupes. Les patients avec un trouble de l'humeur bipolaire ont des ratios plus importants d'acide arachidonique sur acide eicosapentaéonique (AA/EPA) de même que d'acide arachidonique sur acide eicosapentaéonique + acide docosahexaéonique (AA/(EPA+DHA)) en comparaison aux trois autres groupes. De plus le taux d'Omega 6 est corrélé à la durée de la maladie dans le groupe avec dépression unipolaire alors que le ratio AA/EPA l'est aussi dans le groupe dépression bipolaire. Le ratio AA/(EPA+DHA) est lui corrélé avec la sévérité de la dépression dans les trois groupes cliniques.

Les auteurs de cette étude suggèrent que la balance oméga 3 / oméga 6 est pertinente dans l'identification du trouble de l'humeur bipolaire et que l'étude des ratios pourrait également être un biomarqueur de la sévérité des troubles de l'humeur.

2. *Les cytokines pro-inflammatoires*

Le trouble de l'humeur bipolaire et le trouble de l'humeur unipolaire sont deux pathologies associées à une dérégulation inflammatoire mais peu d'études se sont intéressées sur la comparaison de ces deux pathologies sur cette question.

Une étude menée sur des patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire et un trouble de l'humeur unipolaire, stabilisés, en ambulatoire, en comparaison avec des sujets sains, a consisté au monitoring des cytokines pro-inflammatoires (récepteur soluble à l'interleukine 6, sIL-6R, récepteur soluble à l'interleukine 2, sIL-2R, protéine C-réactive, CRP, récepteur soluble de type 1 au Tumor necrosis factor, sTNF-R1, récepteur soluble à la p-sélectine, sP-selectin, protéine chimiotactique aux monocytes, MCP-1) et à la clinique de la polarité et de l'intensité de l'humeur (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS, Young Mania Rating Scale, YMRS).³⁵

Sur la comparaison clinique et biologique entre les groupes, les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire montraient un tabagisme plus élevé, plus de comorbidités médicales, un indice de masse corporelle plus élevé et de plus fort taux de sIL-2R, sIL-6R, CRP, sTNF-R1 et MCP-1. Lorsque tous les paramètres cliniques sont contrôlés (âge, score MADRS, tabagisme, les comorbidités médicales, l'indice de masse corporelle) pour la constitution de deux groupes homogènes de patients avec trouble de l'humeur bipolaire en

rémission et trouble de l'humeur unipolaire en rémission, le groupe de sujets avec trouble de l'humeur bipolaire présente un taux plus élevé de sIL-6R, CRP, sTNF-R1 et MCP-1.

Les auteurs concluent que le trouble de l'humeur bipolaire est associé à une dérégulation plus importante de l'inflammation que le trouble de l'humeur unipolaire.

3. *L'axe hypothalamo-hypophysaire*

Pour aller plus loin dans la compréhension de ces mécanismes inflammatoires, des auteurs ont exploré la piste de l'axe hypothalamo-hypophysaire mis en perspective avec ces marqueurs inflammatoires et la clinique.³⁶ Ils ont suivi une cohorte de patients déprimés et monitoré la survenue d'un épisode hypomaniaque sur une période de deux quatre ou six ans. Les paramètres mesurés étaient le taux de cortisol au réveil ainsi que les courbes de concentration de cortisol diurnes et vespérales, la protéine C-réactive et le *Tumor necrosis factor alpha*.

Aucun des paramètres n'a été retrouvé comme statistiquement associé de manière indépendante à la survenue d'un épisode hypomaniaque. Chez l'homme, l'association entre un plus haut taux de cortisol diurne et une CRP plus élevée augmente l'odds ratio de 10,99 d'avoir un épisode hypomaniaque, ce qui n'est pas retrouvé chez la femme.

Les auteurs mettent en perspective ces résultats avec le facteur de risque « stress » déjà identifié comme facteur de risque de l'épisode hypomaniaque.

4. *Les panels d'expression protéomique*

Des auteurs se sont intéressés à l'exploration de l'expression protéomique dans la dépression pour savoir si des profils différents pouvaient être identifiés entre dépression bipolaire et unipolaire.³⁷

Leur étude a permis d'analyser 320 protéines, et suite à l'ajustement et à la correction de co-variables, six protéines ont été identifiées comme significativement différemment exprimées dans les troubles de l'humeur :

- Growth differentiation factor 15, GDF-15
- Hemopexin, HPX
- Hepsin, HPN
- Matrix metalloproteinase-7, MMP-7
- Retinol-binding protein 4, RBP-4
- Transthyretin, TTR.

MMP-7 a une expression commune aux troubles de l'humeur (BP I, BP II, MDD) en comparaison aux sujets sains ; MMP-7, GDF-15 et HPN aux troubles de l'humeur bipolaire (BP I et BP II) en comparaison aux sujets sains ; GDF-15, HPX, HPN, RBP-4 et TTR au trouble de l'humeur bipolaire de type I en comparaison aux sujets sains. La précision diagnostique était ainsi importante pour différencier le trouble de l'humeur bipolaire de type I des sujets sains avec une aire sous la courbe ROC supérieure à 0,8 rendant ce panel intéressant pour l'identification de ce trouble.

5. *Taux centraux et périphériques d'acide gamma-aminobutyrique*

Une méta-analyse récente a été publiée par des auteurs qui se sont interrogés sur la possibilité d'utiliser les taux centraux et périphériques de GABA comme biomarqueur de la dépression unipolaire ou bipolaire.³⁸ Les résultats de cette méta-analyse montrent que dans la dépression unipolaire, les taux centraux et périphériques de GABA sont diminués chez les patients en phase dépressive mais normaux en phase euthymique en comparaison aux sujets sains. Pour le trouble de l'humeur bipolaire, ces taux sont diminués chez les patients symptomatiques sans traitement pharmacologique mais semble se normaliser avec le traitement thymorégulateur, en comparaison aux sujets sains.

D. Comparaison MDD/BD – Sur le plan morphologique

Dans la dépression, le dogme d'un tissu cérébral vierge de toute anomalie a longtemps prévalu reléguant cette pathologie au rang des maladies dites « fonctionnelles ». L'amélioration de la sensibilité des outils d'imagerie, et notamment pour ce qui est de la morphologie de la résolution spatiale, nous fait revenir sur ce dogme car des anomalies morphologiques du système nerveux central commencent à être rapportées.

L'amélioration de la résolution spatiale de l'Imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'étudier les volumes des structures du cerveau, notamment la substance grise corticale et des noyaux gris centraux. De nombreuses études semblent apporter des résultats concordants comme le soulignent deux méta-analyses.^{39,40}

Ces résultats montrent, par la comparaison de groupes de patients déprimés avec des sujets sains, une atrophie touchant les différents composants du système limbique, l'hippocampe et l'amygdale, mais aussi les noyaux gris centraux, notamment le striatum, mais aussi des régions corticales, le cortex frontal, préfrontal dorso-latéral et médian, orbito-frontal et cingulaire antérieur. La perte de volume se fait principalement au dépend de la substance grise.

Une étude menée sur des patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type I, en phase dépressive, des patients présentant une dépression unipolaire, en phase dépressive, et des sujets sains portait sur des différences structurales.⁴¹

Dans cette étude, les patients avec un trouble de l'humeur bipolaire avaient des volumes réduits de substance grise au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, par rapport aux unipolaires. Les patients avec une dépression unipolaire avaient, eux, une diminution de la substance grise au niveau du gyrus cingulaire antérieur par rapport aux participants du groupe bipolaire. Les prédictions d'un modèle multivarié de classification de motifs ont pu différencier les deux groupes cliniques en phase dépressive avec une précision de 79,3% ($p < .001$)

D'autres études ont suivi cette hypothèse et une méta-analyse sur la morphométrie basée sur le voxel (*Voxel Based Morphometry VBM*) dans la dépression bipolaire et unipolaire apporte

de la nuance sur des cerveau entiers.⁴² Dans les deux groupes cliniques sont montrés des altérations volumétriques communes et distinctes. Les deux troubles de l'humeur bipolaire et unipolaire sont associés à une réduction du volume de matière grise en comparaison au sujets sains dans de nombreuses régions : l'insula, de manière bilatérale, les cortex préfrontal dorso-médial et ventro-médial incluant le cortex cingulaire antérieur (pregenual). Les différences entre les deux groupes cliniques se font sur une diminution plus importante, et plus spécifique, du volume de matière grise chez les patients présentant un trouble de l'humeur unipolaire au niveau de nombreuses régions : le gyrus frontal médial droit, l'hippocampe gauche, le gyrus temporal inférieur droit, le lobule pariétal inférieur gauche et le vermis cérébelleux droit.

Bien que de telles études ne permettent pas de tirer de conclusion causale, que seules des études dans lesquelles le facteur expérimental étudié varie, quelques résultats sont à retenir. L'atrophie de l'hippocampe est intéressante à mettre en perspective avec la clinique de la dépression. L'hippocampe a une fonction mnésique mais aussi un rôle dans la navigation spatiale et dans le temps (remémoration ou projection dans le futur). La dépression peut s'accompagner de perte de mémoire autobiographique transitoire et d'incapacité à se projeter dans l'avenir, ce qui pourrait être sous-tendu par la souffrance de l'hippocampe. Cette atrophie hippocampique s'accroît d'avantage avec le nombre d'épisodes dépressifs et leur durée⁴³, cette caractéristique est une piste de biomarqueur, surtout si ce volume se corrige en réponse aux traitements comme le montrent des études pour les médicaments⁴³ ou la sismothérapie.⁴⁴ Ce potentiel biomarqueur est conforté car des études montrent qu'en pré-symptomatique, cette diminution de volume existerait chez les sujets vulnérables à la dépression et que le volume serait corrélé au nombre de traumatismes subis dans l'histoire de vie.⁴⁵

Des auteurs se sont intéressés au volume du striatum ventral dans une étude satellite d'un projet d'étude génétique du trouble de l'humeur bipolaire.⁴⁶ Leur hypothèse est que les noyaux Accumbens et Caudé des enfants descendants de parents avec un diagnostic de trouble de l'humeur bipolaire, ont des volumes réduits, et ce en termes de prédispositions génétiques, alors que cela n'est pas vrai pour la dépression unipolaire. Ils ont confirmé leur hypothèse avec leur étude et rapportent qu'ils ne peuvent pas conclure sur le caractère spécifique du trouble bipolaire car leur échantillon de sujets incluait des sujets avec une symptomatologie psychotique.

L'évolution du volume du noyau Accumbens induite par la prise d'un traitement pharmacologique a également été étudiée. Les études sur les modèles animaux de la dépression rapportent qu'une hypertrophie du noyau Accumbens peut-être induite par le stress. Cette hypertrophie peut se voir normalisée suite à un traitement par kétamine chez l'animal.

Une équipe a testé cette hypothèse chez l'homme.⁴⁷ Deux cohortes ont été constituées. Une cohorte A qui comparait le volume du noyau Accumbens à l'IRM d'un groupe de patients MDD avec celui d'un groupe de sujets sains. Le groupe MDD était subdivisé en deux sous-groupes par une mesure de spectroscopie du glutamate : un sous-groupe « dépression glutamate dépendante » - GBD et un autre « dépression glutamate indépendante » - non-GBD. Dans cette cohorte, les auteurs rapportent des volumes plus importants du noyau Accumbens gauche uniquement pour les sujets du groupe MDD par rapport aux sujets contrôles. Les analyses en sous-groupes montrent que cette hypertrophie est retrouvée de manière bilatérale pour les sujets du sous-groupe MDD non-GBD par rapport aux sujets contrôles et MDD GBD.

Une seconde cohorte a permis de suivre les volumes hippocampiques bilatéraux et du noyau Accumbens bilatéral de patients MDD, et de comparer ces volumes à ceux acquis lors d'une IRM 24 h après, avec dans l'intervalle une perfusion intraveineuse de kétamine de 0.5mg/kg (40 min). Les résultats rapportés montrent une réduction du volume du noyau Accumbens à gauche et une augmentation de volume hippocampique gauche.

E. Comparaison MDD/BD – Sur le plan anatomique fonctionnel

Sur le plan fonctionnel, comparer directement deux troubles entre eux a peu de sens. Pour permettre l'exploration, il faut définir un paradigme d'activation, c'est-à-dire trouver une tâche activatrice d'un circuit donné. Pour les troubles de l'humeur, le circuit de la récompense paraît pertinent car il pourrait être le substratum anatomique des aspects motivationnels, de l'affect et de l'impulsivité. Ces caractéristiques sont modifiées par les troubles de l'humeur. La comparaison des deux troubles, bipolaire et unipolaire, devient alors possible par cette approche.

1. *Le circuit de la récompense*

Une des premières démonstrations de l'existence de ce circuit de la récompense a été apportée par Olds et Milner. Des stimulations électriques dans des endroits spécifiques du cerveau rendaient les rats volontaires pour travailler. Cela a conduit à l'idée qu'un circuit de la récompense anatomiquement identifiable existait.⁴⁸ La confirmation est ensuite venue par la manipulation pharmacologique de ces sites, notamment avec l'injection intra-crâniale de drogue. Les neurones à dopamine du Noyau Accumbens et l'aire tegmentale ventrale sont apparus comme centraux dans ce circuit.⁴⁹

Puis les connaissances de ce circuit de la récompense se sont étendues anatomiquement. Le Noyau Accumbens a été appréhendé dans un ensemble plus vaste, le Striatum Ventral, et le rôle des neurones dopaminergiques de la substance noire a également été étudié. Le Striatum Ventral reçoit des afférences corticales du Cortex Orbito-frontal et du Cortex cingulaire antérieur, ainsi que des afférences conséquentes du mésencéphale. Le Striatum Ventral projette ses efférences vers le Pallidum Ventral et vers l'Aire tegmentale Ventrale et la Substance Noire qui projettent à leur tour vers le Cortex Préfrontal via le noyau dorso-médial du thalamus. C'est un circuit intégrant donc des structures corticales et les noyaux de la base. D'autres structures comme l'amygdale, l'hippocampe, le noyau latéral habénular, et des structures du tronc cérébral (noyau pédiculo-pontine et noyaux du Raphé) sont des composants clef de régulation de ce circuit de la récompense⁵⁰ - **Figure 4.**

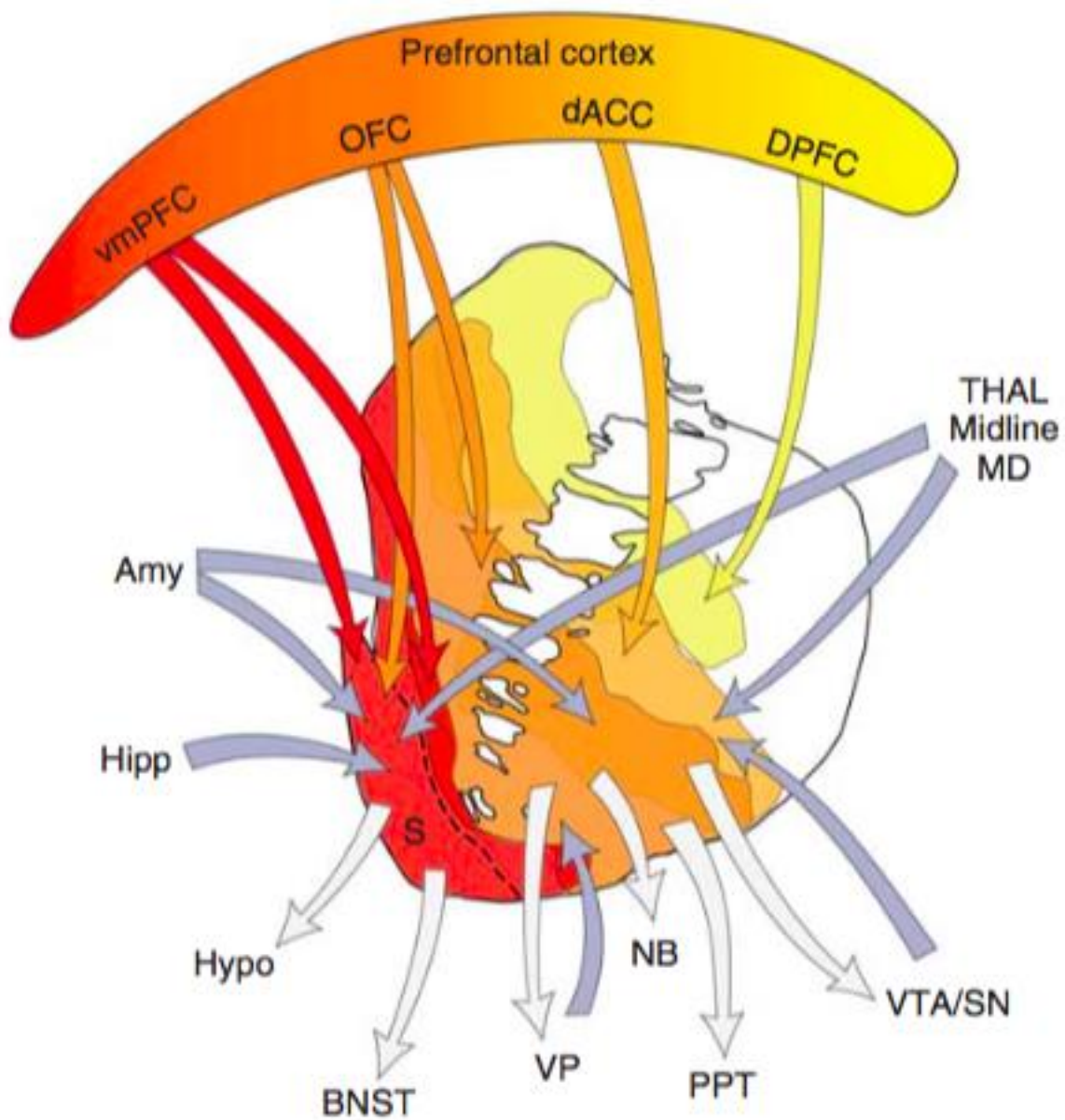


Figure 4 : Schéma illustrant les connexions du striatum ventral.

Flèches bleues afférences. Flèches grises : efférences. Amy = amygdala; BNST = bed nucleus stria terminalis; dACC = dorsal anterior cingulate cortex; Hipp = hippocampus; hypo = hypothalamus; MD = medio-dorsal nucleus of the thalamus; OFC = orbital frontal cortex; PPT = pedunculopontine nucleus; S = shell; SNc = substantia nigra, pars compacta; STN = subthalamic nucleus; Thal = thalamus; VP = ventral pallidum; VS = ventral striatum; VTA = ventral tegmental area; vmPFC = ventral medial prefrontal cortex.

2. *La connectivité cérébrale fonctionnelle*

Une étude sur la connectivité des structures cérébrales de l'anticipation selon l'approche mathématique de la théorie des graphes a été conduite chez des patients présentant une dépression bipolaire et des patients présentant une dépression unipolaire en comparaison avec des sujets sains.⁵¹ Il avait déjà été démontré que les sujets déprimés présentent une majoration de péjoration de l'avenir par rapport aux sujets sains. Les patients bipolaires ont une impulsivité et un risque d'épisode maniaque accru, ce qui autorise l'hypothèse de mécanismes d'anticipation différents sous-tendant l'épisode dépressif dans les deux populations cliniques, bipolaire et unipolaire. La théorie des graphes appliquée à la neuro-imagerie permet l'identification de connectivité entre différentes régions du système nerveux central et ce sans model prédictif initial, n'induisant ainsi pas de biais de modèle théorique.

Dans cette étude, le paradigme utilisé est celui dans lequel les participants doivent deviner une valeur numérique et la qualité de leur prédiction est sanctionnée par un gain ou une perte. La période d'anticipation est l'objet de l'analyse pour explorer la connectivité des circuits de la récompense. Les paramètres évalués sont la densité de connexions, la longueur des voies impliquées, et la direction de la connectivité (top-down ou bottom-up).

Les résultats de cette étude montrent que l'anticipation d'une perte est caractérisée par une densité de connectivité plus importante chez les sujets sains dans les régions top-down front-striatales et fronto-pariétales, dans les régions bottom-up striato-frontales chez les patients avec une dépression unipolaire et par un manque de connectivité fronto-striatale chez les patients avec une dépression bipolaire. L'anticipation d'un gain est lui caractérisé par une densité de connectivité plus importante entre les régions fronto-médiales, striatales et fronto-latérales chez les patients avec une dépression bipolaire et par une diminution de connectivité bottom-up fronto-striato-médiale chez les patients avec une dépression unipolaire et ce, à des niveaux cliniques de sévérité de la maladie comparables. Pour l'anticipation du gain, la connectivité est globalement moindre chez les sujets sains.

Les auteurs ont donc montré que dans la dépression unipolaire, dans la dépression bipolaire et chez les sujets sains, la densité des connections, la longueur des voies impliquées et la direction de cette connectivité sont différentes pour l'anticipation d'un gain ou d'une perte.

Cela pourrait expliquer la physiopathologie des mécanismes neurobiologiques de l'anticipation dans les troubles de l'humeur.

Une étude sur la connectivité fonctionnelle en état de repos (*resting-state functional connectivity, rsFC*) entre l'insula et l'amygdale a été conduite sur des groupes de patients en phase dépressive présentant des troubles de l'humeur bipolaire et unipolaire et des sujets sains.⁵²

Les résultats de cette étude montrent une diminution de la connectivité chez les patients bipolaires en comparaison avec les unipolaires et les sujets sains entre :

- L'insula gauche et le cortex préfrontal dorso-latéral
- L'insula bilatérale et le cortex préfrontal front-polaire droit (FPPFC),

Une diminution de la connectivité est aussi présente chez les patients présentant une dépression unipolaire en comparaison aux sujets avec une dépression bipolaire et sains entre :

- L'amygdale droite et l'hippocampe antérieur gauche.

Ainsi, la connectivité fonctionnelle à l'état de repos entre l'insula postérieure et le cortex préfrontal fronto-polaire droit montre, dans cette étude, une capacité à différencier la dépression bipolaire de la dépression unipolaire avec une précision de l'ordre de 78%.

En ce qui concerne le circuit de la récompense plus spécifiquement, et donc de la dimension clinique trans-diagnostique, une étude de connectivité avait pour objet l'étude de la réponse à la récompense dans des pathologies psychiatriques diverses, trouble de l'humeur et psychoses, dans lesquelles l'anhédonie est présente.⁵³

Les auteurs ont identifié des foyers de déconnection associés à la réponse à la récompense dans le noyau Accumbens, le réseau du mode par défaut et le réseau cingulo-operculaire. L'anhédonie est associée à une baisse de la connectivité entre le noyau Accumbens et le réseau du mode par défaut, une baisse de la connectivité entre le noyau Accumbens et le réseau cingulo-operculaire. Une réponse diminuée à la récompense sans être cliniquement une

anhédonie est, elle, associée à une hyper-connectivité du réseau du mode par défaut mais une diminution de la connectivité entre ce réseau et le réseau cingulo-operculaire.

3. *La réponse BOLD à l'anticipation d'une récompense*

Les ganglions de la base ont été identifiés comme une composante importante des circuits neuronaux qui supportent les processus psychiques en rapport avec la récompense. Cela a d'abord été démontré chez l'animal, puis des chercheurs ont construit des paradigmes d'activation permettant d'étudier cela chez l'homme. Les premières études ont permis de confirmer l'implication du striatum ventral dans l'anticipation d'une récompense⁵⁴ et du cortex orbito-frontal pendant une prise de décision pouvant conduire à une récompense.⁵⁵

L'anhédonie est retrouvée comme corrélée à une augmentation de l'activité du VMPFC et du striatum pour des stimuli positifs et inversement pour des stimuli négatifs chez des sujets déprimés, indépendamment de la sévérité de leur dépression.⁵⁶

Une étude sur un groupe d'adolescents déprimés permet de rapporter une diminution de l'activation du striatum ventral en réponse à l'anticipation d'une récompense par rapport à des adolescents sans antécédents psychiatriques. Dans les mêmes conditions, les auteurs rapportent à l'inverse une augmentation de l'activité des cortex préfrontaux ventraux et dorso-latéraux. Une corrélation entre la diminution de l'activité du noyau caudé et la mesure de la diminution des affects positifs dans l'environnement naturel a elle aussi été rapportée.⁵⁷

4. *La réponse BOLD à la récompense sociale*

Comme nous l'avons rapporté précédemment, le circuit de la récompense a été étudié dans les troubles de l'humeur. Des auteurs se sont intéressés plus particulièrement à la récompense sociale et l'activité de ses circuits dans la dépression bipolaire et unipolaire.⁵⁸

Leur étude d'IRM fonctionnelle utilisant un paradigme de récompense sociale leur a permis de rapporter différents résultats :

- La sévérité de la dépression est corrélée à une réduction de l'activation bilatérale du striatum ventral à la récompense sociale dans le groupe de patients déprimés bipolaires mais pas dans le groupe unipolaire.
- Une diminution de l'activité du cortex orbito-frontal gauche corrélée avec la sévérité de la dépression bipolaire mais pas avec celle unipolaire.

Les auteurs rapportent ainsi que le déficit aux processus de récompense sociale est différemment associé à la sévérité de l'épisode dépressif dans les deux troubles de l'humeur.

5. *La réponse à d'autres stimuli*

La différence entre dépression bipolaire et dépression unipolaire n'est pas seulement recherchée avec des paradigmes de récompense. Une étude sur l'activité de l'amygdale en réponse à des stimuli de visage exprimant différentes émotions a permis aux auteurs de rapporter une élévation de l'activité en réponse aux stimuli de valence « triste » uniquement pour les sujets du groupe BDI en phase symptomatique dépressive en comparaison aux sujets des groupe MDD, BDI en rémission et témoins sains.⁵⁹

Une étude interventionnelle chez des sujets sains, a permis de tester l'hypothèse de l'inflammation dans la dépression par un protocole qui apporte un autre argument à notre sujet d'étude.⁶⁰ Deux groupes de sujets sains ont vu l'activité de leur striatum ventral comparée lors d'une tâche d'activation d'IRMf de récompense monétaire, un placebo étant administré aux sujets d'un des groupes alors que ceux du deuxième recevaient une endotoxine. Une diminution de l'activité du striatum ventral a été observée chez les sujets recevant l'endotoxine et montrant des scores plus élevés aux auto-questionnaires de dépression et hétéro-évaluations de la dépression.

6. *L'activité à l'électro-encéphalographie*

Des auteurs ont exploré les différences potentielles entre l'activité cérébrale mesurée par électro-encéphalographie des patients présentant une dépression unipolaire de ceux présentant une dépression bipolaire.⁶¹

Leurs résultats sont les suivants :

- Pas de différence significative entre les deux groupes cliniques sur les valeurs absolues de puissance à l'EEG, ni sur les indexes d'asymétrie frontale.
- L'analyse de la cordance montre des différences significatives entre les groupes cliniques pour les valeurs de cordance thêta droites.
- L'analyse de la cohérence montre pour les patients présentant une dépression bipolaire (en comparaison avec le groupe de patients unipolaires), une meilleure cohérence thêta centro-temporale, alpha pariéto-temporale, mais une moins bonne cohérence alpha dans les régions fronto-centrales droites et inter-hémisphériques centrales.

Les auteurs concluent en la démonstration que l'étude des valeurs de la cordance et de la cohérence de l'EEG peut permettre la discrimination entre la dépression bipolaire et unipolaire. La perte de la synchronisation entre les réseaux neuronaux frontaux inter-hémisphériques et fronto-limbiques droits pourrait être cette caractéristique de discrimination.

F. Comparaison MDD/BD – Sur le plan de l'imagerie métabolique ou spectroscopie

Les résultats des études préliminaires faisaient suspecter une perte neuronale, des dysfonctions métaboliques et une réduction de la densité de connections chez les patients avec un trouble de l'humeur bipolaire de type I dans la région hippocampique. Une étude de spectroscopie a comparé un groupe de patients euthymiques avec des sujets contrôles pour les concentrations de N-acétylaspartate, de choline et de créatine dans l'hippocampe droit et gauche pour des mesure en ¹H-MRS.⁶²

Les auteurs ne rapportent pas de différence significative pour les concentrations de choline et concluent qu'il n'y a pas d'altération de la myéline ni de prolifération de cellules gliales. Par contre les concentrations de N-acétylaspartate et de de créatine sont plus basses dans l'hippocampe droit et gauche des participants du groupe clinique pour des compositions de tissus identiques à l'intérieur du voxel. Cela montre qu'il existe une dysfonction neuronale (activité et/ou densité) dans cette région pour les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type I. De plus les auteurs rapportent une corrélation entre la durée de la maladie et la diminution de la concentration dans l'hippocampe droit qui pourrait signer le caractère évolutif de ce processus.

Une étude similaire, dans une population de jeunes adolescents présentant un trouble de l'humeur bipolaire (moyenne d'âge 15 ans $\frac{1}{2}$), en comparaison à des sujets sains, a été réalisée dans une autre région anatomique : le cortex préfrontal dorso-latéral.⁶³

Les patients du groupe clinique présentent des taux plus faibles de N-acétylaspartate qui signifierait un développement altéré de l'arborisation dendritique et des connections synaptiques. Cette étude retrouve, à la différence de la précédente, une corrélation inverse entre le taux de choline et le nombre d'épisodes, pour cette région anatomique.

Une étude sur les altérations métaboliques retrouvées chez les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type I et II, sans traitement pharmacologique au moment de l'étude, retrouve une élévation des taux de lactate et d'acide γ -aminobutyrique dans la substance grise en comparaison à celle de sujets sains.⁶⁴ Ces mesures ont été effectuées par des acquisitions PEPSI (*Proton Echo-planar spectroscopy imaging*) sur une section axiale passant par le cortex cingulaire antérieur.

Les auteurs concluent que leurs observations suggèrent un changement de statut énergétique d'oxydoréduction de la phosphorylation oxydative vers la glycolyse et de probables altérations mitochondriales dans le trouble de l'humeur bipolaire.

Dans la recherche de biomarqueur diagnostique pour différencier le trouble de l'humeur bipolaire de celui unipolaire, l'étude du métabolisme cérébral par spectroscopie est également en cours d'évaluation. Une étude comparant des patients jeunes présentant un trouble de l'humeur unipolaire (âge moyen : 17 ans) avec des patients jeunes présentant un trouble de

l'humeur bipolaire (âge moyen 17 ans ½) a permis aux auteurs de rapporter des taux plus élevés dans le cortex cingulaire antérieur du ratio choline/créatine dans le groupe clinique trouble de l'humeur unipolaire.⁶⁵

Une méta-analyse a été conduite sur la différenciation, entre trouble de l'humeur bipolaire et unipolaire, par la mesure par spectroscopie de Glutamine dans le cortex cingulaire antérieur.⁶⁶

Les auteurs de cette méta-analyse rapportent que les patients avec un trouble de l'humeur unipolaire ont des taux moins élevés de glutamine dans le cortex cingulaire antérieur par rapport au sujets sains à l'inverse des patients avec un trouble de l'humeur bipolaire qui en ont un plus élevé. Les auteurs concluent qu'un test mesurant ce taux de glutamine dans le cortex cingulaire antérieur aurait eu une sensibilité de 66% et une spécificité de 85% pour différencier la dépression unipolaire de la dépression bipolaire dans les données dont ils disposaient.

IV. ÉTUDE DE NEURO-IMAGERIE FONCTIONNELLE SUR L'ACTIVITÉ DU STRIATUM VENTRAL LORS D'UN PARADIGME D'ACTIVATION DE RÉCOMPENSE

A. Introduction

Dans les deux premières parties, nous avons montré l'enjeu clinique de différencier la dépression unipolaire de la dépression bipolaire afin d'établir précocement le diagnostic de trouble bipolaire et de proposer une prise en charge adaptée, à savoir la prescription d'un thymorégulateur dans la dépression bipolaire pour éviter un virage maniaque iatrogène sous antidépresseur seul par exemple.

Puis nous avons exposé les hypothèses qui existent sur les différences physiopathologiques entre le trouble de l'humeur unipolaire et le trouble de l'humeur bipolaire en période symptomatique ou inter-épisode. Nous avons mis en lumière l'objet d'étude des neurosciences qu'est le circuit de la récompense. Ce réseau semble pertinent pour la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur à travers une de leur composante clinique : l'affect.

Notre étude s'inscrivait dans la continuité des travaux du laboratoire qui m'a accueilli à Cardiff, le *Cardiff University Brain Research Imaging Center*. Sous la supervision locale de Xavier Caseras, un chercheur qui venait de publier ses travaux sur la comparaison de l'activité du striatum ventral en réponse à une récompense, à l'IRM fonctionnelle, entre un groupe de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type I, un groupe de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type II et un groupe de sujets sains.⁶⁷

Les résultats de cette étude montraient une activité significative du striatum ventral chez tous les participants, pendant la période de l'anticipation de la récompense. Cette activité était plus importante dans le groupe de patients bipolaires de type II que pour les autres groupes. L'activité striatale était positivement corrélée aux dimensions cliniques de sensibilité à la récompense et à la sensation de plaisir chez tous les participants.

Notre travail était une réplique de cette précédente étude, dans une autre population clinique : un groupe de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur bipolaire II, un groupe de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur unipolaire et un groupe de sujets sains.

B. Introduction de l'objet d'étude

1. L'affect

L'affect est un filtre à bande large du traitement de l'information. La qualité émotionnelle de l'information sensorielle et l'état émotionnel du sujet modulent la plupart des processus perceptifs et cognitifs. L'affect est associé à l'interaction fonctionnelle entre plusieurs grands systèmes (émotionnel, attentionnel, perceptif) conduisant à une modulation du traitement de l'information entre les niveaux perceptifs et toute la chaîne des opérations cognitives. Un déficit émotionnel pourra ainsi déséquilibrer les interactions entre les réseaux.

2. Les matrices RDoC

L'étude des émotions n'est pas aisée car il est compliqué de s'entendre sur la définition. « *Tout le monde sait ce qu'est une émotion jusqu'à ce que l'on demande d'en donner une définition. Après plus personne ne semble savoir* » soulignaient déjà B. Fehr et J. Russel en 1984. Une approche a été proposée pour éviter cet écueil et organiser la recherche sur les émotions en neurosciences affectives.

L'initiative pour la Recherche en Critère opérationnels par Domaines (*Research Domain Criteria RDoC*) du *National Institute of Mental Health* (NIMH) propose une décomposition d'unités d'analyses qui fonctionne bien pour l'étude des processus émotionnels en opérations mentales élémentaires sur laquelle se sont fondées les neurosciences de l'affectivité.⁶⁸

Les RDoC décrivent deux grands domaines affectifs fonctionnels : les systèmes à valence positive et les systèmes à valences négative. Chaque domaine constitue une matrice d'étude avec en lignes des processus et sous-processus émotionnels qui seront étudiés sur différents niveaux (ou unités d'analyse), les colonnes : génétique, moléculaire, cellulaire, anatomique, physiologique, comportemental, et paradigme expérimental. Cette approche permet une meilleure compréhension de la physiopathologie des troubles psychiatriques en mettant en perspective des dimensions symptomatiques cliniques avec une cartographie des résultats de recherche expérimentale, en faisant ainsi des objets scientifiques.

Prenons comme exemple l'objet de notre étude, l'anticipation de la récompense. Cet objet est classé dans la matrice dans le domaine à valence positive et correspond au concept « approche motivationnelle » et au sous-concept « attente/récompense erreur de prédiction ». On retrouve alors les circuits de la récompense que nous allons présenter juste après, le paradigme d'IRM que nous avons utilisé pour notre étude et que nous exposerons dans la partie dédiée. Cette illustration est simplement une introduction à l'approche utilisée en recherche fondamentale en psychiatrie – **Tableau 4**.

<ul style="list-style-type: none"> • Domain: Positive Valence Systems <ul style="list-style-type: none"> • Construct: Approach motivation <ul style="list-style-type: none"> • Subconstruct: Expectancy/Reward prediction error 							
----- Units of Analysis -----							
Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Reports	Paradigms
	Dopamine; Serotonin		Lateral habenula; Rostral medial tegmentum; Ventral striatum; Basal ganglia; Dorsal ACC; Substantia nigra/VTA; Orbital Frontal Cortex; Amygdala	Cortical slow waves; Heart rate change; skin conductance	Reward-related speeding; Goal tracking; Sign tracking; Pavlovian approach	Affective forecasting; Self-report of craving; TEPS anticipatory scale; Generalized reward and punishment expectancy scale; Eating Expectancy Inventory; ASAM scale	Monetary Incentive Delay; Non-learning/passive gambling/guessing tasks; Cue reactivity

Tableau 4 : Exemple de Matrice RDoC du NIMH. Version 1, sauvegarde juillet 2016.

C. Objectifs – Hypothèses

Dans la continuité de la logique d'organisation de la recherche des RDoC présentée précédemment, nous nous intéressons à un objet particulier : la sensibilité à la récompense.

Dans une revue récente de la littérature, nous notons que l'hypo-sensibilité à la récompense est en relation avec un sous type de l'anhédonie caractérisé par un déficit motivationnel de la dépression unipolaire alors que l'hypersensibilité à la récompense est en relation avec un cluster de symptômes maniaques et hypomaniaques caractérisés par une approche motivationnelle excessive du trouble de l'humeur bipolaire. Les deux profils semblent ainsi opposés pour ces deux troubles de l'humeur.^{69,70} Ce qui nous semble important de souligner est que ces potentielles différences sur la sensibilité à la récompense ne sont pas uniquement présentes à la phase aiguë de la maladie mais pourraient être des marqueurs « trait » constitutifs permettant de faciliter la différenciation entre trouble unipolaire et trouble bipolaire de type II.

Le striatum ventral est le hot spot des circuits de la récompense. Son activité serait réduite en réponse à l'anticipation d'une récompense dans le trouble dépressif unipolaire en rémission^{71,72}, ou augmentée dans le trouble bipolaire en rémission^{67,73}. Cependant des résultats contradictoires sont également rapportés dans la littérature.⁷⁴

À ce jour seules deux études ont comparé spécifiquement des patients présentant un épisode dépressif caractérisé au cours d'un trouble de l'humeur unipolaire et d'un trouble bipolaire de type I, pendant l'anticipation d'une récompense⁷⁵, ou l'obtention d'une récompense.⁷⁶

Dans le cadre de notre travail, nous avons fait l'hypothèse principale de retrouver une augmentation de l'activité du striatum durant la période de l'anticipation de la récompense pour le groupe trouble bipolaire de type II et une diminution de cette même activité pour le groupe trouble dépressif caractérisé, en comparaison au groupe de sujets sains.

Nous avons fait comme hypothèse secondaire de retrouver une diminution de l'activité du striatum ventral dans les deux groupes cliniques par rapport aux contrôles pendant l'obtention de la récompense.

L'objectif de notre étude était d'explorer l'activité du striatum ventral, pendant la période d'anticipation (principalement) et d'obtention (secondairement) d'une récompense, dans trois groupes de sujets différents : des patients euthymiques présentant un trouble de

l'humeur bipolaire de type II, des patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur unipolaire et des contrôles.

D. Matériel et Méthode

1. Généralités

Il s'agissait d'une étude transversale portant sur une population de patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire ou unipolaire et des sujets sains visant à étudier l'activité du striatum ventral au cours d'un paradigme de récompense monétaire sur une durée d'inclusion de 2 ans.

Le design de l'étude comprenait 2 visites espacées de 6 semaines :

- Une visite d'inclusion durant laquelle les participants étaient distribués dans un des deux groupes cliniques (BDII ou MDD) ou dans le groupe témoin selon leurs antécédents. Ce premier temps vérifiait non seulement les critères d'inclusion mais également ceux d'exclusion par la passation de différentes échelles à la recherche de symptômes résiduels. Étaient également recueillies dans ce temps les données sociodémographiques.
- À six semaines de l'inclusion, une seconde visite durant laquelle a été vérifié le maintien d'un état euthymique des sujets inclus. Si cette condition était remplie, les sujets se voyaient ensuite entraînés à l'accomplissement de la tâche du paradigme d'activation de récompense monétaire. Puis l'acquisition IRMf était effectuée – **Figure 5**.

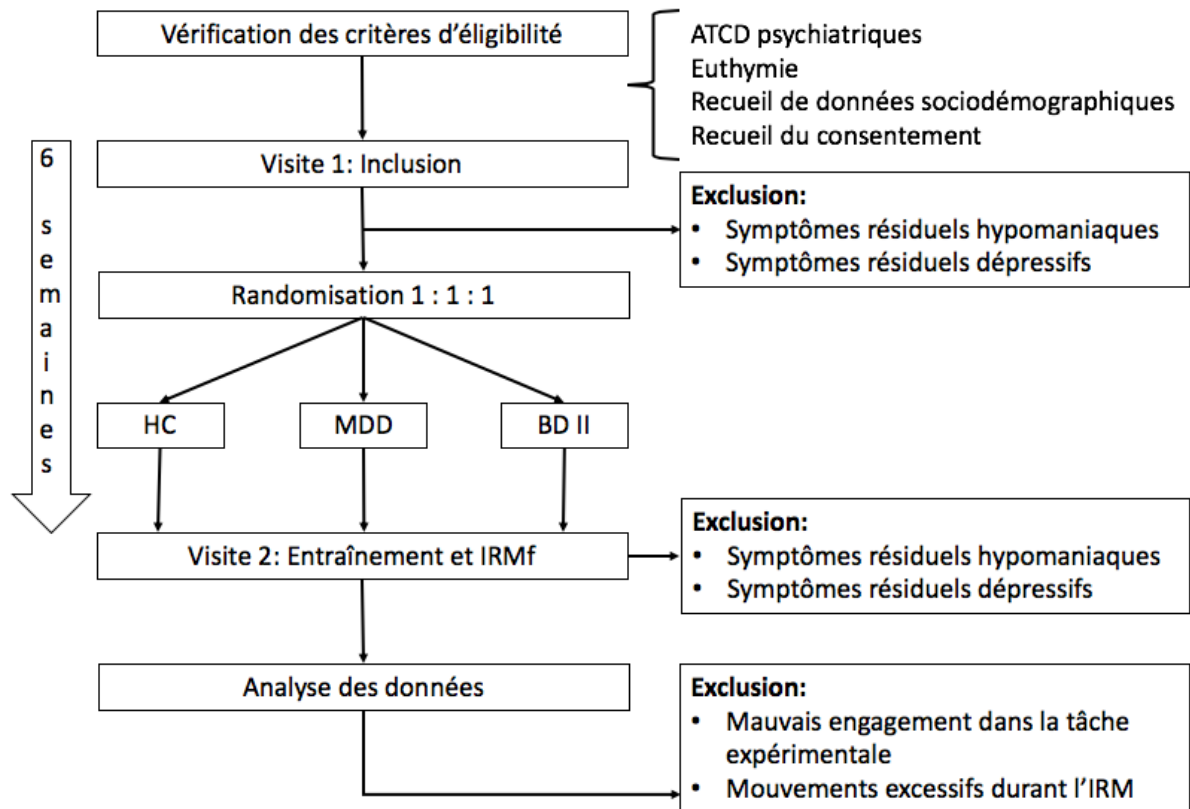


Figure 5 : Design de l'étude.

2. Participants

Les patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur unipolaire et un trouble de l'humeur bipolaire de type II ont été recrutés dans une base de données préexistante appartenant à l'Université de Cardiff: Le *Bipolar Disorder Research Network* – BDRN, ainsi que par communication dans les médias. Les sujets sains pour le groupe contrôle ont été recrutés via une liste de volontaires pour participer à des études cliniques et par publicité.

a) *Critères d'inclusion*

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Être droitier
- Être âgé de 18 à 35 ans
- Ne pas présenter de contre-indication à la réalisation d'une IRM, c'est-à-dire ne pas porter d'implant ferromagnétique, ne pas avoir d'antécédents d'épilepsie ou d'intervention neurochirurgicale et ne pas souffrir de claustrophobie.

La constitution des groupes s'est faite ainsi :

- Les patients des groupes cliniques devaient avoir au moins un épisode dépressif caractérisé dans leur histoire clinique, selon les critères de l'échelle *Structured Clinical Interview for DSM-IV – SCID-I* ⁷⁷ .
- Les patients du groupe BDII devaient avoir au moins un épisode d'hypomanie dans leur histoire clinique, selon les critères de la SCID-I ou les critères de la définition stricte de Zurich de l'hypomanie brève ⁷⁸ .
- Les participants du groupe HC ne devaient pas présenter d'antécédent personnel de trouble psychiatrique quel qu'il soit parmi ceux identifiés par la SCID-I, ni d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur ou trouble psychotique.
- Pour les deux groupes cliniques, l'euthymie était définie comme un score inférieur ou égal à 3 pour les symptômes dépressifs ou hypomaniaque de la SCID-I dans les six semaines précédant l'examen IRM.

b) *Les critères d'exclusion*

Les critères d'exclusion au cours de l'étude étaient les symptômes résiduels durant la période entre l'inclusion et l'examen IRM. Ils ont été recherchés par l'administration d'auto-questionnaires et définis comme des scores supérieurs à 16 à l'échelle *Beck Depression Inventory – BDI*⁷⁹ ou supérieur à 5 à l'échelle *Altman Self-Rating Mania Scale – ASRM*.⁸⁰

Tous les sujets de l'étude ont été informés par écrit des risques de la procédure et des retombées attendues. Ils ont donné leur consentement par écrit également. Ils ont été

dédommagés pour leurs déplacements en rapport avec l'étude. Le comité d'éthique local (*National Health System Research Ethics Committee*) avait donné son accord pour la réalisation de cette étude.

3. *Paradigme*

Nous avons demandé aux participants de jouer à des devinettes sur la valeur numérique de cartes durant l'examen d'IRM. Le paradigme est validé pour l'étude du signal BOLD dans les régions cérébrales du circuit de la récompense à la fois pour le trouble de l'humeur unipolaire⁵⁷, mais aussi pour le trouble de l'humeur bipolaire^{67,73} – **Figure 6**.

La tâche à effectuer comprenait 24 essais décomposés de la manière suivante :

- 4 sec durant lesquelles un point d'interrogation apparaissait au milieu de l'écran. C'est la période durant laquelle chaque participant devait deviner, à l'aide d'un boîtier réponse à boutons, si le nombre qui allait lui être présenté serait supérieur ou inférieur à 5 (5 étant exclu).
- 6 sec de phase d'anticipation durant laquelle le participant était informé s'il avait potentiellement gagné, donc bien deviné, par une flèche jaune pointant vers le haut, ou potentiellement perdu, s'il s'était donc trompé, par une flèche jaune pointant vers le bas.
- Bien deviner lors d'un essai potentiellement gagné était récompensé par un gain d'une petite somme d'argent.
- Se tromper lors d'un essai potentiellement perdu par une perte d'une petite somme d'argent.
- Bien deviner lors d'un essai potentiellement perdu ou se tromper lors d'un essai potentiellement gagné ne changeait pas le montant en cours.
- ½ sec lors de laquelle apparaissait la valeur numérique
- ½ sec confirmant le résultat : une flèche verte vers le haut pour un gain, une flèche rouge vers le bas pour une perte, un cercle jaune pour un statuquo.
- 9 sec de croix de fixation pour un retour à la *baseline* avant l'essai suivant.

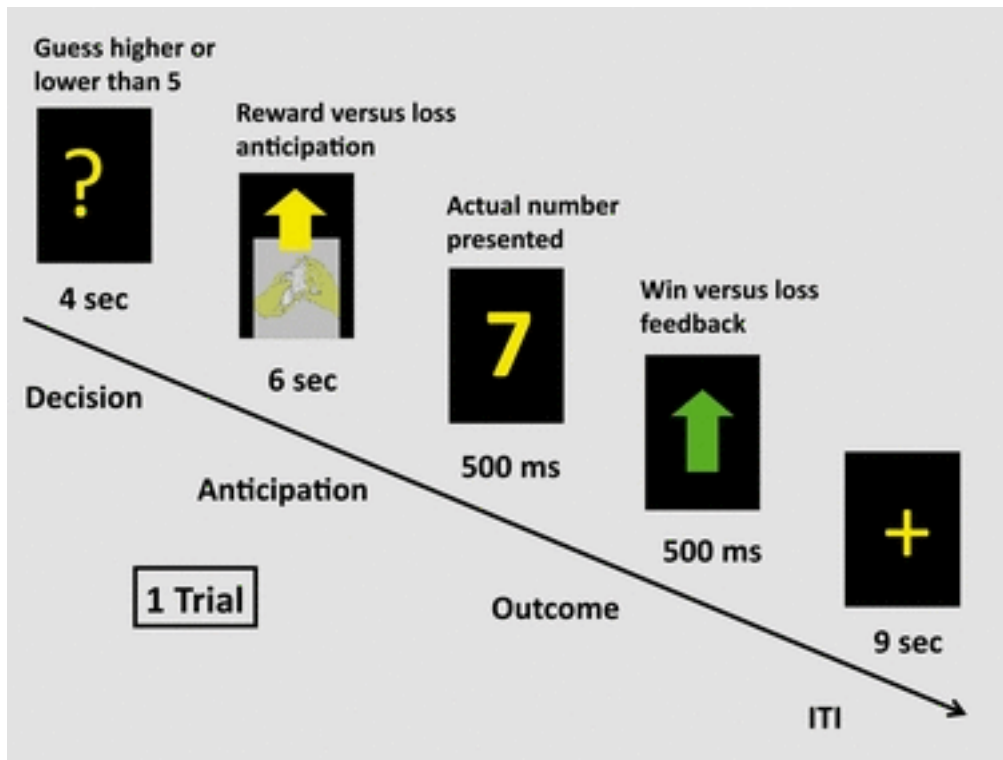


Figure 6 : Paradigme de récompense monétaire en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

La période d'anticipation comprend un gain potentiel (flèche jaune pointée vers le haut) ou une perte potentielle (flèche jaune pointant vers le bas). Les analyses de l'issue se feront de la façon suivante : issue favorable (renforcement positif : « récompense » - gain attendu ou « soulagement » - échapper à une perte attendue) et issue défavorable (renforcement négatif : « punition » - perte attendue ou « frustration » - manquer un gain attendu). ITI = *Inter-trial Interval*.

Les participants ont été entraînés à ce jeu en laboratoire avant d'effectuer l'IRM, en étant discrètement sensibilisés au fait que leur performance pouvait déterminer l'issue du jeu. En réalité, les essais étaient semi-randomisés, et les issues du jeu étaient les mêmes pour chaque participant. Sur les 24 essais – **Figure 7** :

- 12 essais où les participants s'attendaient à gagner, ce qui était le cas pour 6 de ces essais
- 12 essais où les participants s'attendaient à perdre, ce qui était le cas pour 6 de ces essais.

- Soit au total 4 sous-groupes de 6 essais que nous avons regroupés de la façon suivante pour les analyses statistiques :
 - Pour la période d'anticipation : 12 anticipations d'un gain, 12 anticipations d'une perte et un contraste (anticipation d'un gain moins anticipation d'une perte)
 - Pour la période d'obtention : 12 issues correspondant à un renforcement positif (s'attendre à gagner et gagner ; s'attendre à perdre et échapper à cette perte), et 12 issues correspondant à un renforcement négatif (s'attendre à perdre, et perdre ; s'attendre à gagner et manquer cette opportunité)

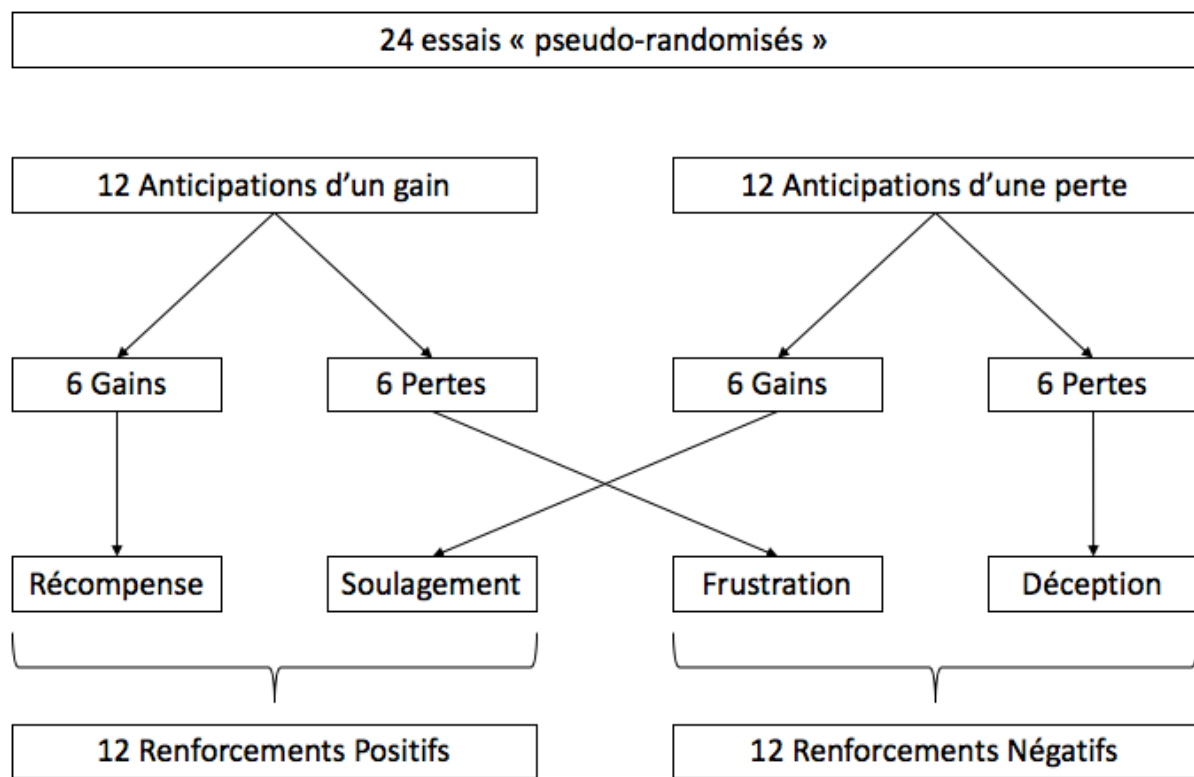


Figure 7 : Répartition des 24 essais dans une configuration dite « pseudo-randomisée ».

4. Les acquisition IRM

Durant l'exécution de la tâche, 240 volumes de 35 coupes (3.2 mm d'épaisseur, orientation commissure antérieure, commissure postérieure, AC-PC) ont été acquis de manière entrelacée en séquence d'écho de gradient avec l'utilisation d'un scanner « 3-T General Electric

HDxMRI (TR=2s ; TE=35ms ; flip angle=90° ; FOV=205mm ; in plane resolution=64x64 ; voxel size=3.2mm isotropic).

Pour permettre le co-enregistrement à l'échelle de l'espace anatomique standard et les données d'IRM fonctionnelle du patient, une image 3D FSPGR a été acquise pour chaque participant (TR=7.9ms ; TE=3.0ms ; inversion time=450ms ; flip angle=20° ; acquisition matrix=256(AP)x192(LR)x172(SI) ; 1mm isotropic voxel). L'enregistrement des données d'IRM fonctionnelle a été optimisé en utilisant une *field-maps* de haute résolution.

5. Analyse de données

Toutes les données d'IRMf ont été traitées en utilisant FMRIB's Software Library (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) en suivant les méthodes standards :

- Correction de mouvements : MCFLIRT
- B0 unwarping
- Slice timing correction (les coupes d'un même volume seront considérées comme acquises dans le même temps)
- Extraction de cerveau avec BET (soustrait les images des autres tissus)
- Lissage spatial (ôter les informations hautes fréquences pour augmenter le ratio signal/bruit) avec le filtre Gaussien de FWHM (full width at half maximum) à 5mm
- Le bruit du signal BOLD a été réduit avec un filtre haute fréquence à 100Hz
- Normalisation dans le cadre de *Montreal neurological institute – MNI space* – avec FMRIB's Linear Image Registration Tool – FLIRT.
- La tâche a été modélisée selon le modèle linéaire général avec la période « croix de fixation » comme ligne de base.

Pour le premier niveau d'analyse, nous nous sommes focalisés aux effets principaux : l'anticipation d'un gain potentiel, l'issue favorable ou renforcement positif, et le contraste anticipation d'un gain potentiel > anticipation d'une perte potentielle.

Nous avons exécuté le deuxième niveau d'analyse, ou analyse de groupes, avec FLAME 1 comme modèle mixte. Ainsi tous les effets de « groupe clinique » ont été explorés en incluant

la co-variable « âge » comme co-variable de non intérêt (nous le verrons lors de la description des échantillons, nos groupes n'étaient pas homogènes en âge, c'est pourquoi nous avons voulu contrôler cette variable). Cluster failure.⁸¹

Comme notre hypothèse principale de travail concernait le Striatum Ventral, nous avons choisi une approche type « région d'intérêt », Region of Interest – ROI. Nous avons repris la région d'intérêt des travaux précédents de notre laboratoire⁶⁷ construite à partir des données de deux méta-analyses précédentes^{82,83}. Le masque du striatum ventral, bilatéral, étaient deux sphères de rayon 8mm centrées aux coordonnées :

- Striatum ventral droit : $x=9$, $y=9$ et $z=-8$
- Striatum ventral gauche : $x=-9$, $y=9$ et $z=-8$

Le niveau de significativité de nos analyses d'IRMf a été discuté avec les ingénieurs statisticiens du Laboratoire de recherche. Les arguments d'un récent papier sur les taux de faux positifs dans la littérature de neuro-imagerie fonctionnelle ont été pris en compte.⁸¹ Ayant une hypothèse forte sur l'activité de notre région d'intérêt, nous avons conduit les analyses sur cette région, le striatum ventral, avec des statistiques très conservatrices de correction voxel par voxel, et non en cluster, avec un seuil de significativité fixé à $p<0.05$.

E. Résultats

1. Description de l'échantillon et des performances

Après l'inclusion le groupe BDII comprenait 25 patients, le groupe MDD 21 patients et le groupe HC 19 sujets.

Un sujet du groupe HC et quatre du groupe BDII ont été exclus pour des symptômes résiduels hypomaniaques. Deux sujets du groupe MDD et trois du groupe BDII ont été exclus pour des symptômes résiduels dépressifs. Le groupe BDII se composait de 18 participants, celui MDD de 19 participants et celui HC de 18 participants.

Suite à la réalisation de l'IRM, et au prétraitement des données brutes, nous avons dû exclure 2 participants HC et 1 participant MDD car le bruit causé par leur mouvement de tête durant l'acquisition était trop important et nous n'avons pas pu le corriger avec les logiciels précédemment décrits – **Figure 8**.

Au total, notre échantillon était composé de :

- 18 participants MDD
- 18 participants BDII
- 16 participants HC

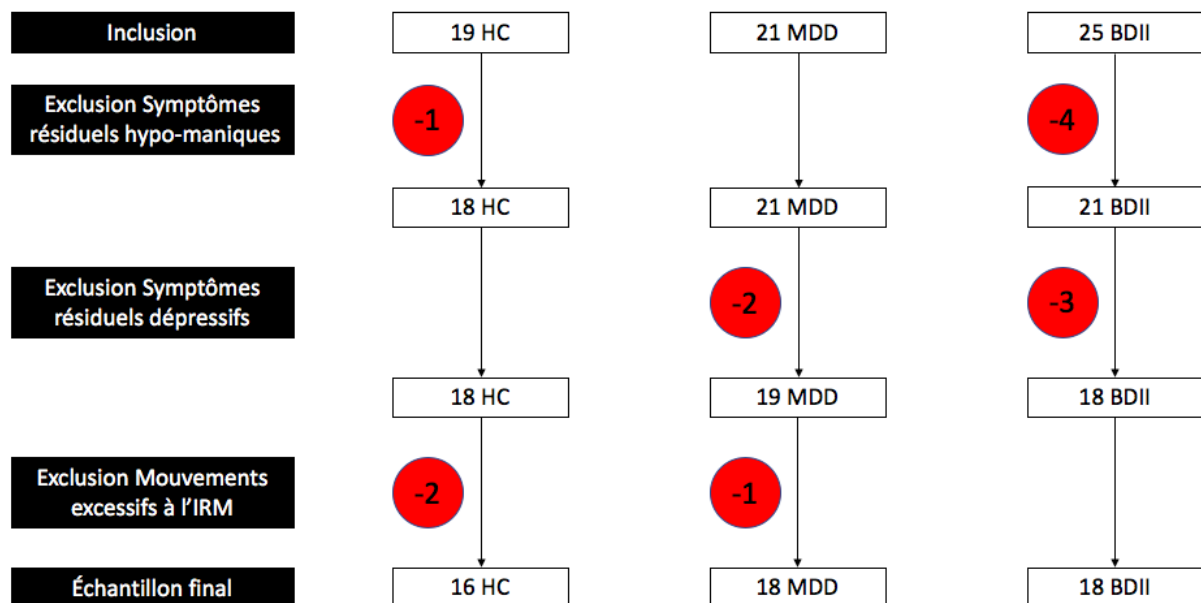


Figure 8 : Évolution de l'échantillon de patients de l'inclusion à l'étude au traitement des données.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes sur la variable « genre » ($\chi^2(2) = 2.0786, p > 0.1$) mais une différence significative au niveau de la moyenne d'âge ($F(2,49) = 4.728, p = 0.0133$). Les participants du groupe BDII étaient sensiblement plus âgés que les participants des deux autres groupes – **Tableau 5**. Pour prendre en compte cette particularité, nous avons ajouté la co-variable « âge » à notre modèle statistique.

Les deux groupes MDD et BDII ont montré des scores supérieurs aux échelles cliniques par rapport aux sujets sains. Les scores cliniques confirmaient l'euthymie et les participants de

l'étude ne présentaient pas de symptôme thymique lors de la mesure d'imagerie. Les groupes BDII et MDD étaient homogènes au niveau des scores de symptômes dépressifs à l'échelle BDI, et les participants du groupe BDII avaient des scores discrètement plus élevés sur l'échelle ASRM – **Tableau 5**.

Il n'y avait pas de différence significative intergroupe au niveau de l'âge de survenue du premier épisode dépressif ($t(31.6) = 0.08, p > 0.1$). Les groupes étaient également comparables pour la proportion de patients traités de manière pharmacologique au moment de l'IRM ($\chi^2(1) = 2.21, p > 0.1$). La consommation d'antidépresseurs était similaire au sein des deux groupes cliniques, que ce soit en quantité avec des posologies comparables ou en qualité avec des classes comparables. (39% MDD, 44% BDII, $\chi^2(1) = 0.11, p > 0.1$). 72% des patients du groupe BDII bénéficiaient d'un traitement thymorégulateur, dont 39 % d'antipsychotiques de seconde génération, contrairement aux patients du groupe MDD qui n'en bénéficiaient pas.

Characteristic*	Participants HC (N=16)		Participants MDD (N=18)		Participants BDII (N=18)		Statistic	p-value
	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type	Moyenne	Écart-type		
Age	26.31	4.01	25.44	3.68	29.33	4.2	F(2,49) =	0.0133*
Âge première dépression			16.56	3.67	16.67	4.87	t(31.6) = 0.08	p > 0.1
SCID-I depression symptom	0	0	0.72	1.27	1	1.37		
SCID-I hypomania	0	0	0	0	0.44	0.71		
BDI	1.94	3.62	9.11	8.33	8.61	7.41		
ASRM	1.19	1.94	2	1.46	3.11	3.18		
	N	%	N	%	N	%	Statistic	p-value
Sexe féminin	11	69	16	89	14	78	$\chi^2(2) = 2.0786$	p > 0.1
Traitement oui/non			11	61	15	83	$\chi^2(1) = 2.21$	p > 0.1
Traitement antidépresseur			11	61	10	56	$\chi^2(1) = 0.11$	p > 0.1
Traitement thymorégulateur					13	72		

* SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, BDI = Beck's Depression Inventory; ASRM = Altman Self-Rating Mania Scale.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des participants des groupes sujet sain (HC), trouble de l'humeur bipolaire de type II (BDII) et trouble de l'humeur unipolaire (MDD).

Il n'y a pas eu de différence d'engagement dans la participation à la tâche durant l'IRM entre les participants des trois groupes. En effet aucun des participants n'a manqué plus de 3 essais sur les 24 au total, ce qui correspond à une performance satisfaisante pour ce type de paradigme.

2. *La réponse BOLD à l'anticipation d'une éventuelle récompense*

Un effet de groupe significatif a été obtenu dans le striatum ventral, de manière bilatérale, durant l'anticipation des essais d'une récompense potentielle. La comparaison des groupes par paires montre que les participants des groupes MDD et BDII ont une augmentation du signal BOLD bilatérale dans le striatum ventral en comparaison à ceux du groupe HC (correction voxel par voxel, $p < 0,05$).

Les participants du groupe MDD ont également une augmentation de l'activation du striatum ventral droit significativement plus importante que ceux du groupe BDII (correction voxel par voxel, $p < 0,05$) – **Figure 9**.

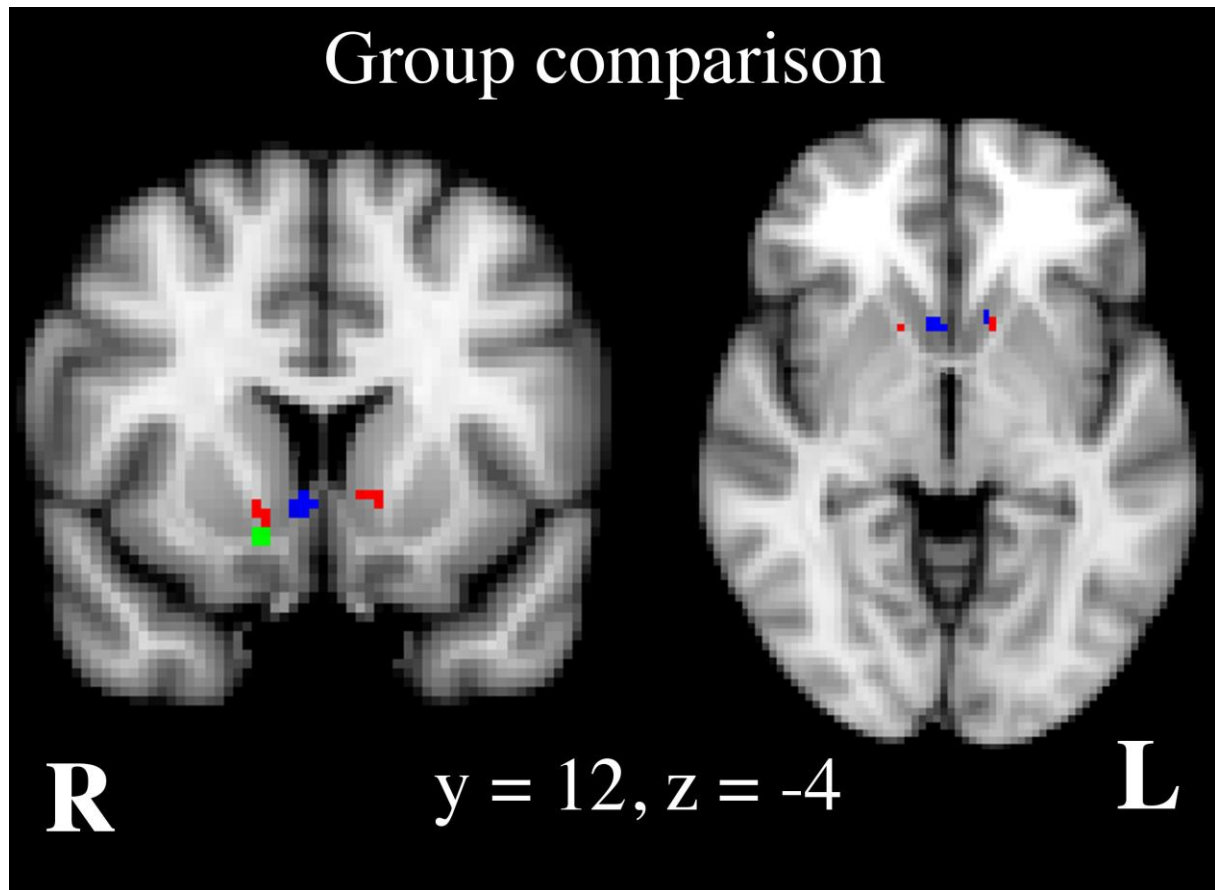


Figure 9 : Anticipation de la récompense.

Ces images sont présentées selon les conventions en radiologie, le côté gauche de l'image représentant l'hémisphère droit et vice versa. Ces coupes montrent les résultats de la comparaison par paire entre les groupes ; majoration du signal BOLD de BDII par rapport à HC (bleu), de MDD par rapport à HC (rouge), de MDD par rapport à BDII (vert). Pas d'autre différence significative entre les groupes n'a été trouvée.

3. *La réponse BOLD à l'anticipation du contraste (anticipation d'une récompense – anticipation d'une perte)*

Un effet de groupe significatif a aussi été retrouvé pour le contraste (anticipation d'une récompense – anticipation d'une perte). Pour cette analyse, la comparaison des groupes par paires a seulement montré des différences significatives dans le striatum droit. Les participants du groupe BDII montrent une augmentation du signal BOLD par rapport aux participants du groupe HC et MDD (correction voxel par voxel, $p < 0,05$). **Figure 10.**

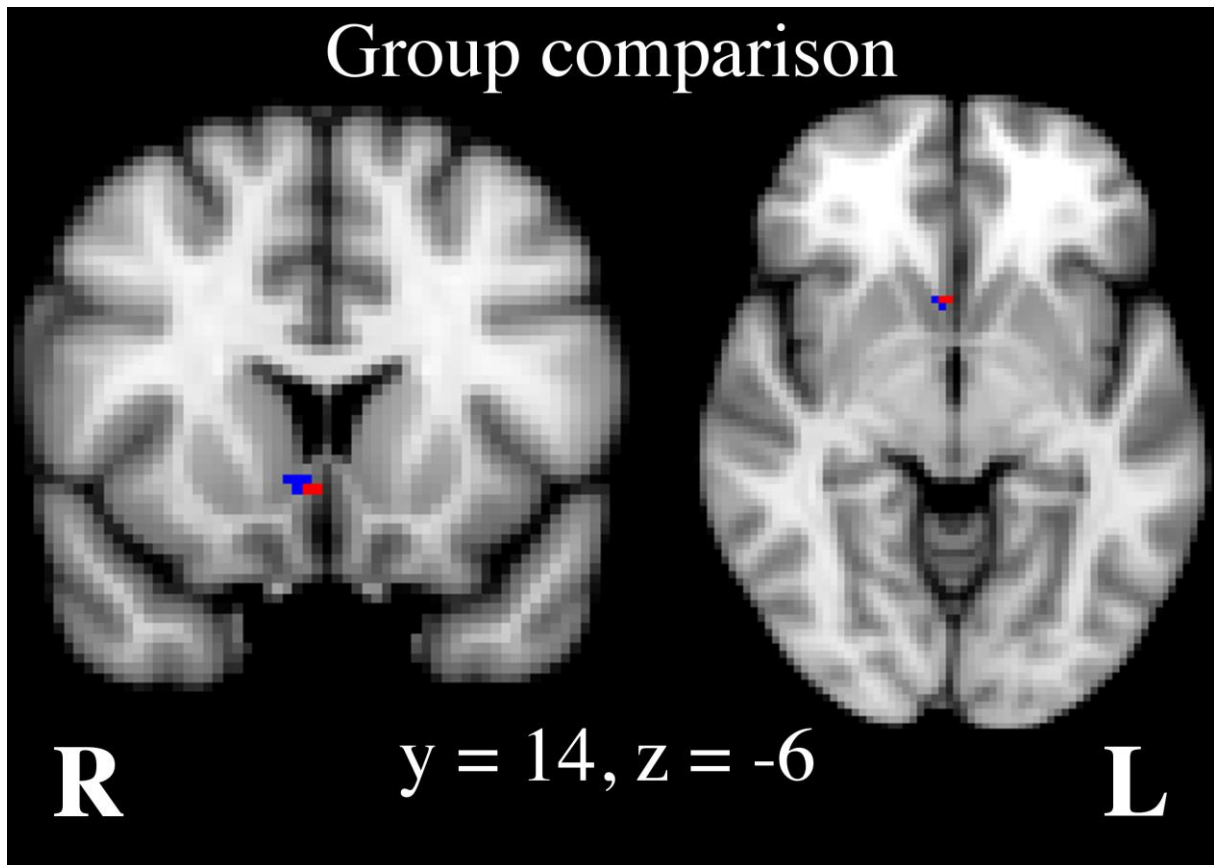


Figure 10: Anticipation de la récompense – contraste (anticipation d’une récompense – anticipation d’une perte).

Ces images sont présentées selon les conventions en radiologie, le côté gauche de l’image représentant l’hémisphère droit et vice versa. Ces coupes montrent les résultats de la comparaison par paire entre les groupes ; majoration du signal BOLD de BDII par rapport à HC (bleu), de BDII par rapport à MDD (rouge). Pas d’autre différence significative entre les groupes n’a été trouvée.

4. *La réponse BOLD de l’obtention de la récompense*

Malgré l’effet de groupe significatif retrouvé dans le striatum droit pour l’obtention d’une récompense, la comparaison des groupes par paires ne retrouve pas de résultats significatifs.

5. *La réponse BOLD à l'obtention pour le contraste (renforcement positif moins renforcement négatif)*

Les trois groupes montrent un effet principal pour l'analyse de la période d'obtention, du contraste (renforcement positif moins renforcement négatif). **Figure 11, partie haute.** Un effet de group bilatéral a aussi été retrouvé pour ce contraste. La comparaison des groupes par paires montre une seule différence significative dans le striatum ventral gauche, une augmentation du signal BOLD chez les participants du groupe MDD en comparaison de ceux du groupe HC. **Figure 11, partie basse.**

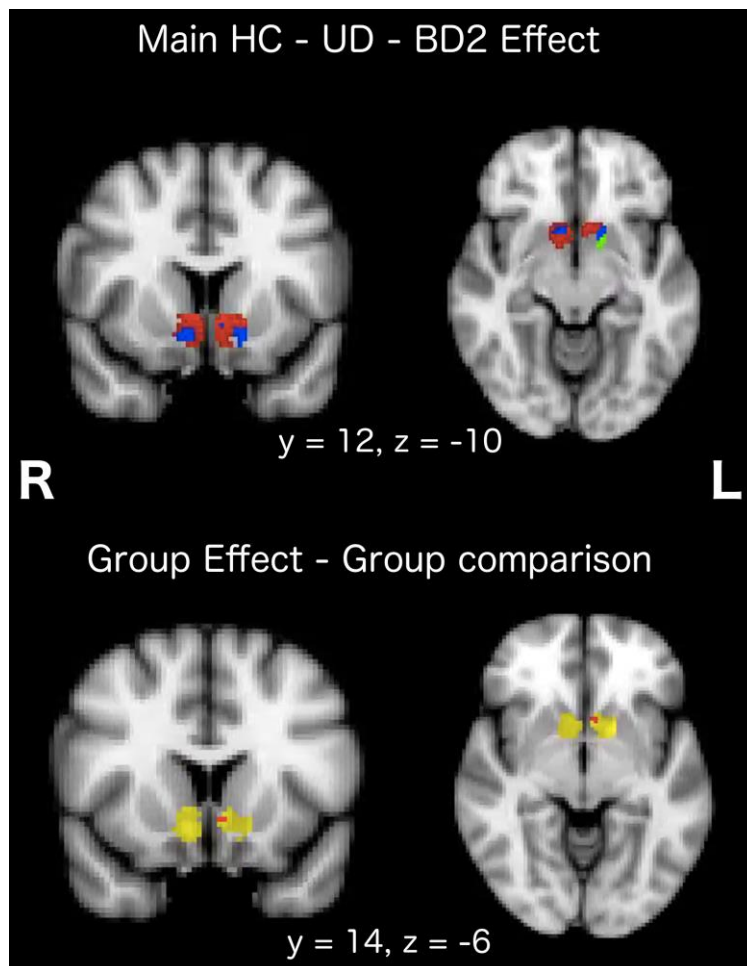


Figure 11 : Obtention de la récompense.

Ces images sont présentées selon les conventions en radiologie, le côté gauche de l'image représentant l'hémisphère droit et vice versa. La partie du haut montre les aires du striatum ventral où de l'effet principal significatif de chaque groupe : HC (vert), MDD (rouge) et BDII (bleu). La partie du bas reprend ces effets de groupes (jaune) et la comparaison par paires entre les groupes ; majoration du signal BOLD de MDD par rapport à HC (rouge). Pas d'autre différence significative entre les groupes n'a été trouvée.

Au total :

Notre résultat principal concerne la période d'anticipation. Les patients MDD et BDII ont une augmentation bilatérale de l'activité de leur striatum ventral en comparaison au sujet HC durant l'anticipation de la récompense. L'augmentation de cette activité est plus importante pour les patients du groupe MDD que ceux du groupe BDII dans le striatum droit.

Lorsque l'on soustrait l'activité de l'anticipation d'une perte à celle de l'anticipation de la récompense pour objectiver l'effet de saillance, les patients du groupe BDII ont une augmentation de l'activité dans le striatum droit par rapport aux patients du groupe MDD et HC.

La variation du signal BOLD montre des variations d'activités entre les groupes mais ne renseigne pas sur la nature de cette activité, activatrice ou inhibitrice, ni sur l'aspect de l'intégrité du tissu cérébral. Une approche méthodologique par spectroscopie peut nous permettre de trouver des arguments de réponse à ces questions.

V. FAISABILITÉ DE L'ÉTUDE DE SPECTROSCOPIE

Notre première partie de neuro-imagerie fonctionnelle confirme l'implication du striatum ventral dans le circuit de la récompense. Bien que les hypothèses que nous avons formulées préalablement à cette étude ne soient pas confortées sans nuance, le profil d'anticipation de la récompense semble bien être différent dans le trouble bipolaire et le trouble unipolaire.

L'IRM fonctionnelle est un moyen d'exploration du fonctionnement des neurones. Mais cette technique mesure des différences de flux sanguin dans les zones étudiées en réponse à une tâche définie. Elle ne mesure pas si cette activité est inhibitrice ou activatrice, seulement une augmentation ou une diminution présumée de l'activité neuronale.

La spectroscopie est une technique d'imagerie non invasive qui mesure la composition moléculaire d'une région du tissu cérébral. Elle peut donc discriminer des processus physiologiques ou pathologiques sur la nature des fonctions ou l'intégrité des structures neuronales.

Dans notre revue de littérature, nous avons vu que l'activité et/ou la densité de l'hippocampe peut être modifiée dans le trouble bipolaire de type I. De même, le cortex préfrontal dorso-latéral serait altéré chez les sujets jeunes présentant un trouble bipolaire, le taux de choline étant inversement corrélé aux nombres d'épisodes pour cette région. Un changement de statut d'oxydoréduction a également été rapporté par des auteurs dans le cortex cingulaire antérieur de patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type I ou II. Dans cette même région, le cortex cingulaire antérieur, de jeunes patients avec une dépression en cours unipolaire montrent des ratios différents de Choline / Créatine que ceux avec une dépression en cours bipolaire. Une méta analyse montre même que la mesure de la glutamine par spectroscopie dans le cortex cingulaire antérieur permettrait même de différencier la dépression unipolaire de bipolaire avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 85% ⁶⁶.

Dans les autres troubles psychiatriques comme ceux d'addictologie, tout comme lors d'études chez les sujets sains sur l'exploration des circuits de la récompense et de la motivation,

cortex cingulaire antérieur et Striatum ventral semblent être de bons objets d'étude pour la spectroscopie. Nous allons illustrer cela par une brève présentation de ces travaux.

En addictologie, une hypothèse pour expliquer les symptômes de sevrage et le *craving* observé chez les patients présentant une addiction à l'alcool est l'hyperexcitabilité de la neurotransmission glutamatergique. Cette hypothèse est confortée par des observations chez l'animal, elle l'est également par les effets bénéfiques par l'utilisation en pratique clinique de traitements GABAergiques et anti-glutamatergiques pour la prise en charge de ces symptômes.

Dans une étude sur l'exploration du circuit de la récompense (noyau Accumbens et cortex cingulaire antérieur), les taux de glutamate de patients présentant une dépendance à l'alcool, en période d'abstinence, ont été comparés à ceux de sujets sains⁸⁴. Ces taux de glutamate étaient significativement plus élevés pour le groupe clinique dans le noyau Accumbens. De plus, le *craving*, mesuré par l'échelle *Obsessive Compulsive Drinking Scale*, était corrélé positivement avec les taux combinés de glutamate et de glutamine dans le noyau Accumbens et le Cortex cingulaire antérieur.

Les taux mesurés dans cette étude clinique confirment les observations faites chez le modèle animal de l'implication de la dysfonction glutamatergique dans le syndrome de sevrage en éthanol.

La dimension « motivation » et les traits de personnalité sont en partie supportés par la neurotransmission glutamatergique et dopaminergique des circuits fronto-limbiques. Un des changements comportementaux observé à l'adolescence est la recherche accrue de récompense. Cette modification comportementale pourrait être due à des changements dans le circuit de la récompense (cortex préfrontal, amygdale et striatum). Les fonctions front-limbiques sont également impliquées dans les troubles psychiatriques, dont le premier épisode peut survenir à l'adolescence, période identifiée comme à risque de transition. S'appuyant sur ces observations, des auteurs ont comparé le réseau de la récompense (striatum ventral, cortex cingulaire antérieur et amygdale) d'un groupe de sujets sains adolescents avec celui d'un groupe d'adultes.⁸⁵ Le métabolisme cérébral était mesuré par spectroscopie et l'activité fonctionnelle par un paradigme d'activation « machine à sous ».

Les résultats de cette étude une association inverse entre les concentrations de glutamate du cortex cingulaire antérieur et l'activation du striatum ventral chez les adolescents. De plus, la réponse de l'amygdale est corrélée négativement au trait de personnalité « impulsivité », chez les adolescents. Il n'y avait pas d'association significative chez l'adulte avec l'impulsivité. L'association inverse entre les concentrations frontales en glutamate et l'activité du striatum ventral à l'adolescence mis en perspective avec le modèle comportemental motivationnel montre le rôle important de l'inhibition top-down des structures limbiques.

Ainsi dans le prolongement de notre étude de neuro-imagerie fonctionnelle, en accord avec les données récentes de la littérature, il apparaît intéressant d'étudier une population identique avec un nouvel outil de mesure, la spectroscopie.

Cette étude est innovante, car elle n'a pas encore été réalisée. La particularité réside dans le fait que bien que le but à long terme soit d'apporter un biomarqueur pour différencier dépression bipolaire et dépression unipolaire, la comparaison de patients euthymiques nous permettrait d'explorer un marqueur constitutif de chaque trouble. De plus contrairement à l'IRM fonctionnelle, qui compare des groupes de sujets entre eux au cours de méthodes d'acquisition complexes, la spectroscopie permet de mesurer des concentrations de métabolites en valeur absolue. Ces mesures pourraient plus facilement permettre l'établissement de valeurs seuils diagnostiques, toujours dans la perspective de trouver un jour un biomarqueur pour chaque trouble.

Nous allons dans ce travail de thèse vous présenter l'étude de faisabilité de ce projet.

A. Objectif de l'étude

Définir quel matériel et quelle méthode d'acquisition pourraient nous permettre d'obtenir des données exploitables, par leur qualité et leur reproductibilité, pour comparer des groupes de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type II, un groupe de patients euthymiques présentant un trouble de l'humeur unipolaire et des sujets sains.

B. Matériel et méthode

1. Matériel

Nous avons utilisé l'IRM 3T en partie dédiée à la recherche du CHU de Clermont-Ferrand. Cette machine est une *IRM 3T General Electric MR 750 Discovery*. L'antenne tête comporte 32 canaux. Le logiciel LC Model est utilisé pour traiter les spectres.

2. Méthode

La méthode a consisté en l'acquisition d'un spectre proton de façon localisée dans un volume d'intérêt dans deux parties distinctes du cerveau humain :

- Le striatum ventral bilatéral – **Figure 12**.
- Le cortex cingulaire antérieur bilatéral, dans un seul volume – **Figure 13**.

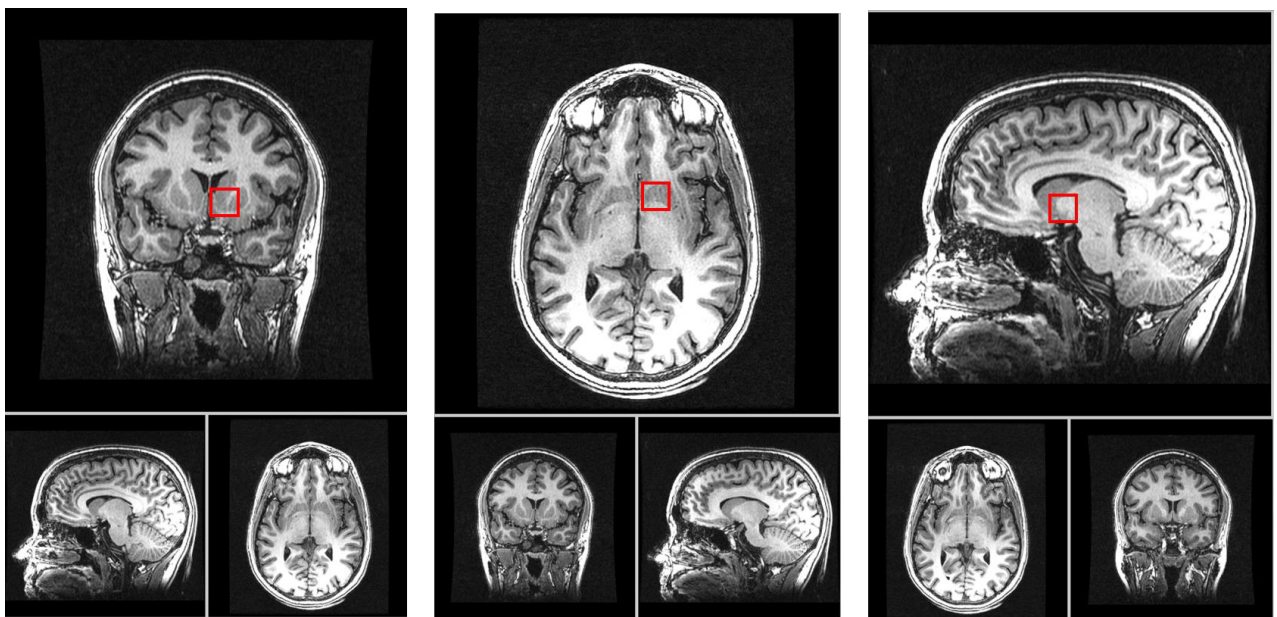


Figure 12 : Position du ROI « Striatum Ventral Gauche » dans les trois plans orthogonaux.

De manière symétrique, le même ROI sera placé dans l'hémisphère droit.

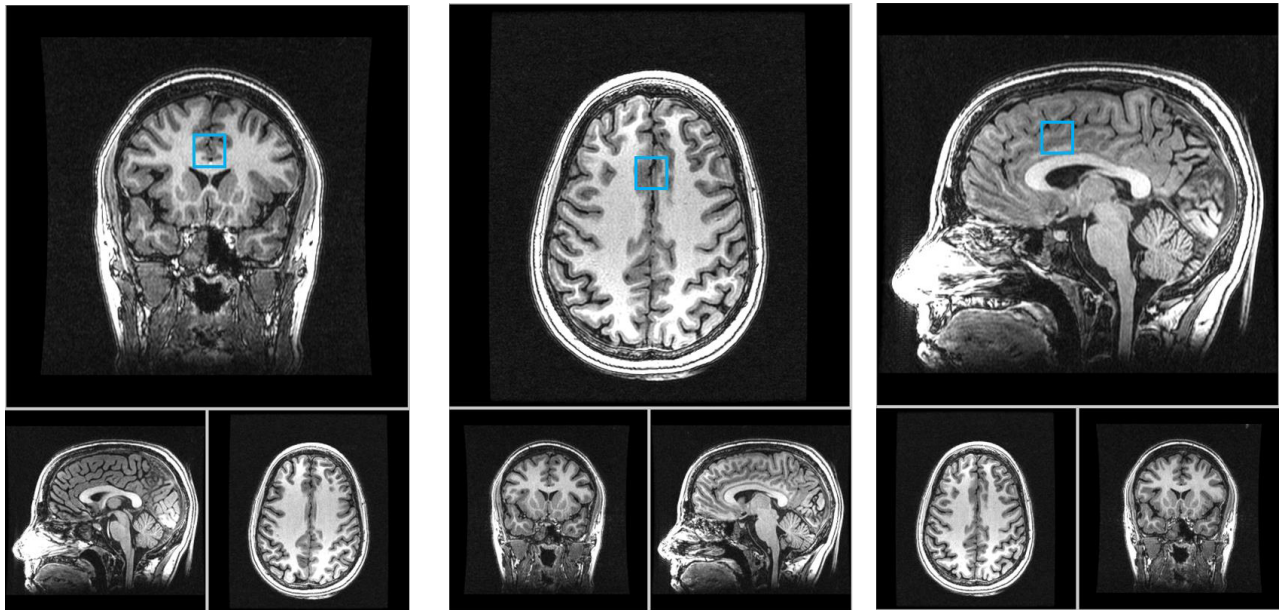


Figure 13 : Position du VOI unique « Cortex Cingulaire antérieur » dans les trois plans orthogonaux.

Un seul VOI pour les deux régions bilatérales.

a) Les participants

Quatre participants, volontaires sains, ont accepté de participer à cette étude de faisabilité. Ce groupe se composait de trois femmes et un homme, majeurs. Ils n'ont pas bénéficié d'évaluation psychiatrique. Les critères d'inclusion étaient l'absence de contre-indication à la réalisation d'un examen par IRM 3T. La relecture des images par un neuroradiologue a permis d'écartier tout processus pathologique qu'aurait pu révéler cet examen, les participants ayant reçu une information claire avant l'examen sur cette éventualité de découverte fortuite. Les participants ont reçu un compact disc de leurs images.

b) Mesures

Nous souhaitons mettre en œuvre la méthode SRM¹H de SRM localisée à temps d'écho court pour l'acquisition des signaux au niveau du Striatum Ventral et du Cortex Cingulaire Antérieur de manière bilatérale. Le critère de jugement principal était la visualisation du signal RMN des principaux métabolites cérébraux, i.e. avoir une résolution spectrale suffisante, et un rapport signal/bruit, mesuré in vivo, >5, afin de permettre la quantification.

La validation de la quantification de la concentration des différents métabolites, par SRM du proton, dans ces VOI, se basait sur l'évaluation de la borne minimale des variances de l'estimation *Cramer - Rao Lower Bounds* (CRLB) qui sont estimés comme le pourcentage de déviation standard de la modélisation pour les spectres des métabolites. Seuls les résultats avec CRLB < 30% étaient retenus – **Tableau 6**.

Métabolites		Rôle		Anomalies
ml	<i>myoInositol</i>	Marqueur glial		↑ : gliomes, sclérose en plaque, gliose réactionnelle ↓ : encéphalite herpétique
Cho	<i>Choline</i>	Marqueur métabolisme membrane cellulaire		↑ : tumeurs, démyélinisation
Cr Pcr	<i>Creatine</i> <i>Phosphocreatine</i>	Marqueur du métabolisme énergétique, pic de référence		
Glx	<i>GABA,</i> <i>Glutamate</i> <i>Glutamine</i>	Marqueur neurotransmetteurs intracellulaires		↑ : encéphalopathie herpétique
NAA	<i>N-Acetyl-Aspartate</i>	Marqueur de neurone sain		↑ : Maladie de Canavan ↓ : détresse neuronale
Succ	<i>Succinate</i>	M	Abcès pyogène	
Ac	<i>Acetate</i>	A	Abcès	
Ala	<i>Alanine</i>	L	Méningiome, abcès	
Lac	<i>Lactate</i>	A	Ischémie, convulsions tumeurs, cytopathies mitochondriales	↑ : métabolisme anaérobie
		D		
Lip	<i>Free lipids</i>	I	Tumeurs nécrotiques (haut grade)	
		E		
aa	<i>Aminoacids</i>		Abcès pyogène	

Tableau 6 : Principaux métabolites mesurés en SRM proton et signification.

c) Paramètres d'acquisition

Afin de pouvoir positionner les Voxels d'intérêt chez chaque participant, nous avons procédé à l'acquisition d'images anatomiques en séquence 3D pondérées en T1 (*3D T1 Inversion Recovery Sequence*) dont les paramètres sont :

- TR = 8,8 s
- TE = 3,5 ms

- TI = 400 ms
- Épaisseur de coupe = 1,2 mm
- FOV = 24 cm
- Flip angle = 12°
- NEX = 1
- Résolution 288x288

Par la suite, l'acquisition des spectres s'est faite avec une séquence spectroscopique localisée (PRESS) dont les paramètres étaient :

- TR = 1,5 s
- TE = 29 ms
- Module CHESS pour la suppression du signal de l'eau
- VOI « Striatum Ventral » = 15mmx15mmx15mm, Droit et Gauche
- VOI « Cortex Cingulaire Antérieur » = 20mmx20mmx20mm, médian pour couvrir les CCA droit et gauche.

C. Résultats

1. Premier test

Le but était de définir le nombre d'accumulations nécessaires pour obtenir un signal sur bruit suffisant pour les acquisitions au niveau du striatum ventral.

- Si N = 256, un spectre est acquis en 7 minutes et représente l'accumulation de 256 acquisitions, 4 acquisitions sans suppression du signal de l'eau servent de référence interne pour la quantification absolue.
- Si N = 512, un spectre est acquis en 13 minutes et représente l'accumulation de 512 acquisitions, 4 acquisitions sans suppression du signal de l'eau servent de référence interne pour la quantification absolue.

a) *Striatum Ventral Gauche – 256 acquisitions*

Nous avons placé le voxel dans la région du Striatum Ventral dans la position pour laquelle les paramètres paraissaient optimaux – **Figure 14**.

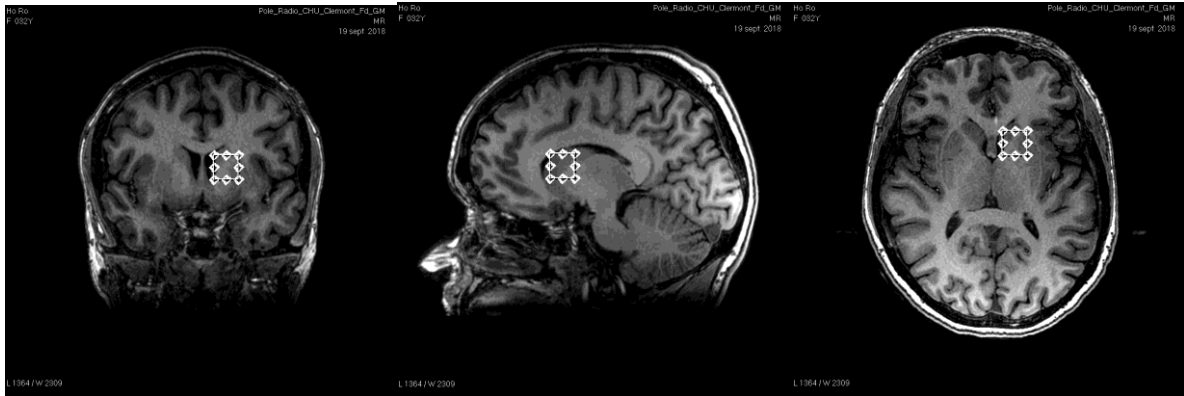


Figure 14 : Position du VOI « Striatum Ventral » Gauche du premier sujet dans les 3 plans orthogonaux. 15mmx15mmx15mm.

Nous avons ensuite enregistré l'accumulation des 256 acquisitions.

NS = 256

FWHM		S/N	data shift (ppm)	phase	
ppm	Hz			4 deg	0,6 deg/ppm
0,076	9,71	14	0,019		

Conc.	%SD	/Cr+PCr	Metabolite
2.673	16%	2.578	Asp
4.321	13%	4.168	Cr
3.972	15%	3.832	PCr
0.969	16%	0.935	GABA
0.680	11%	0.656	Glc
4.182	11%	4.034	Gln
11.564	5%	11.155	Glu
1.258	4%	1.213	GPC
0.622	5%	0.600	Pch
3.927	8%	3.788	GSH
4.887	5%	4.714	Ins
0.830	10%	0.800	Lac
9.016	4%	8.697	NAA
0.673	15%	0.649	NAAG
0.106	91%	0.102	Scyllo
1.012	27%	0.977	Tau
1.280	29%	1.235	-CrCH2
4.599	14%	4.436	-mIns4
3.373	19%	3.254	NAA275
0.000	999%	0.000	NAA268
1.460	90%	1.408	NAA29
9.689	4%	9.346	NAA+NAAG
15.746	5%	15.189	Glu+Gln
1.879	4%	1.813	GPC+Pch
8.293	3%	8.000	Cr+PCr
1.693	18%	1.633	Tau+Glc

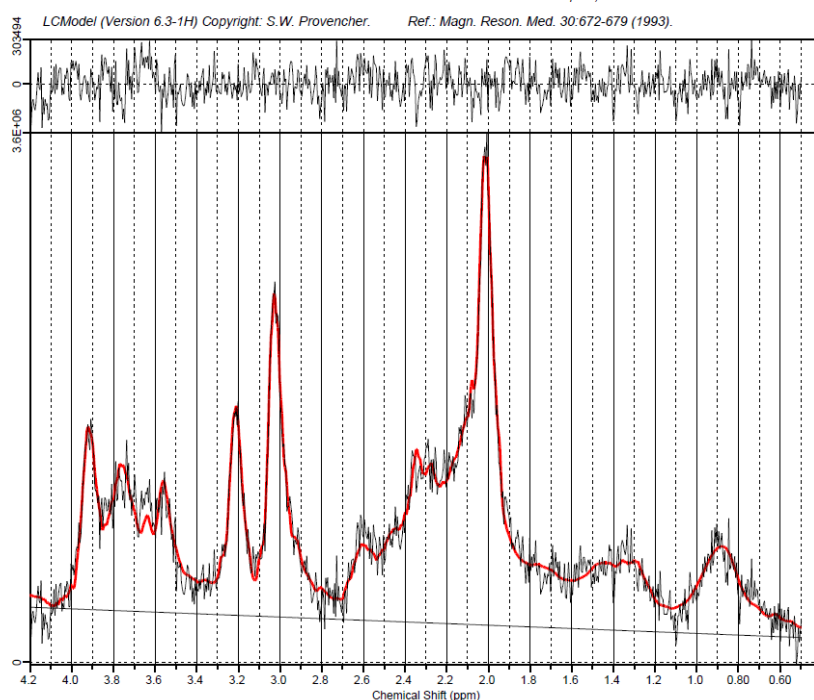


Figure 15 : Résultats de l'analyse du spectre du striatum gauche issu de l'accumulation de 256 Acquisitions.

Le tableau donne les valeurs du ratio signal sur bruit (S/N) et la résolution en Hz. Le tableau intermédiaire montre les concentrations des différents métabolites et les intervalles de confiance. La figure du bas montre l'adéquation par leur superposition entre le spectre théorique et celui enregistré.

b) *Striatum Gauche 512 Acquisitions*

NS = 512

FWHM		S/N	data shift (ppm)	phase	
ppm	Hz				
0,067	8,56	19	0,01	3 deg	0,4 deg/ppm

Conc.	%SD	/Cr+PCr	Metabolite
2.758	17%	2.567	Asp
5.237	7%	4.874	Cr
3.359	11%	3.126	PCr
0.987	16%	0.918	GABA
0.665	10%	0.618	Glc
3.982	12%	3.706	Gln
10.556	4%	9.823	Glu
1.205	3%	1.121	GPC
0.594	4%	0.553	PCh
2.586	9%	2.406	GSH
5.637	4%	5.246	Ins
0.805	10%	0.749	Lac
9.230	3%	8.589	NAA
0.707	14%	0.658	NAAG
9.55E-02	76%	8.9E-02	Scyllo
0.986	22%	0.917	Tau
0.487	59%	0.454	-CrCH2
5.483	9%	5.102	-mIns4
2.953	19%	2.748	NAA275
9.26E-02	654%	8.6E-02	NAA268
3.894	26%	3.624	NAA29
9.937	3%	9.247	NAA+NAAG
14.538	4%	13.529	Glu+Gln
1.799	3%	1.674	GPC+PCh
8.597	2%	8.000	Cr+PCr
1.650	15%	1.536	Tau+Glc

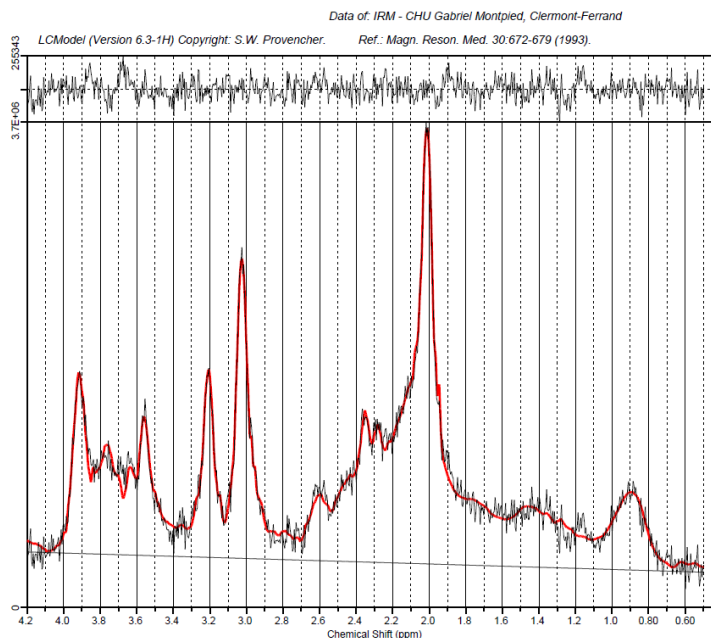


Figure 16 : Résultats de l'analyse du spectre du striatum gauche issu de l'accumulation de 512 Acquisitions.

Le tableau donne les valeurs du ratio signal sur bruit (S/N) et la résolution en Hz. Le tableau intermédiaire montre les concentrations des différents métabolites et les intervalles de confiance. La figure du bas montre l'adéquation par leur superposition entre le spectre théorique et celui enregistré.

c) *Cortex Cingulaire antérieure – 256 acquisitions*

Nous avons placé le voxel dans la région du Cortex Cingulaire Antérieur dans la position pour laquelle les paramètres paraissaient optimaux, en position médiale, de plus grande taille que les voxels précédents, recouvrant les deux CCA droit et gauche – **Figure 17**.



Figure 17 : Position du VOI « Cortex Cingulaire Antérieur » Droit et Gauche du premier sujet dans les 3 plans orthogonaux. 20mmx20mmx20mm.

ACC - NS = 256

FWHM		S/N	data shift (ppm)	phase	
ppm	Hz				
0,057	7,28	23	0,024	3 deg	2 deg/ppm

Conc.	%SD	/Cr+PCr	Metabolite
3.460	13%	3.914	Asp
4.317	8%	4.883	Cr
2.756	12%	3.117	PCr
0.837	17%	0.947	GABA
0.356	14%	0.402	Glc
5.157	9%	5.833	Gln
12.184	3%	13.780	Glu
1.603	2%	1.813	GPC
0.778	3%	0.879	PCh
2.076	10%	2.348	GSH
6.365	3%	7.199	Ins
0.729	11%	0.825	Lac
9.068	3%	10.255	NAA
0.729	14%	0.824	NAAG
0.478	12%	0.541	Scyllo
1.027	14%	1.162	Tau
1.156	22%	1.308	-CrCH2
6.060	7%	6.854	-mIns4
2.507	20%	2.835	NAA275
0.000	999%	0.000	NAA268
4.637	18%	5.245	NAA29
9.796	3%	11.080	NAA+NAAG
17.341	3%	19.613	Glu+Gln
2.381	2%	2.693	GPC+PCh
7.074	2%	8.000	Cr+PCr
1.383	14%	1.564	Tau+Glc

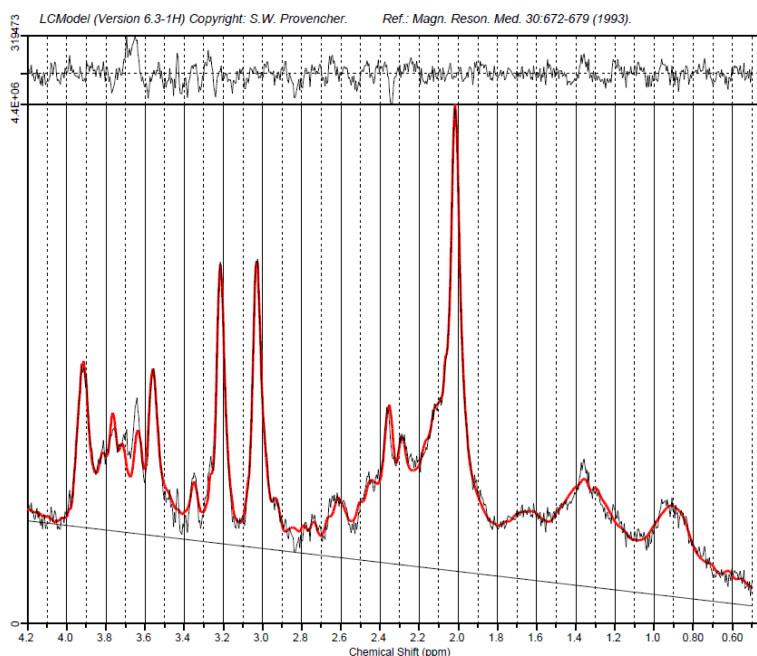


Figure 18: Résultats de l'analyse du spectre du cortex cingulaire antérieur issu de l'accumulation de 256 Acquisitions.

Le tableau donne les valeurs du ratio signal sur bruit (S/N) et la résolution en Hz. Le tableau intermédiaire montre les concentrations des différents métabolites et les intervalles de confiance. La figure du bas montre l'adéquation par leur superposition entre le spectre théorique et celui enregistré.

2. *Deuxième test : reproductibilité*

Nous avons ensuite testé la reproductibilité interindividuelle. Un spectre a été acquis chez un deuxième sujet pour les trois régions d'intérêt, les striatum ventraux droit et gauche par une accumulation de 512 acquisitions et le cortex cingulaire antérieur par une accumulation de 256 acquisitions. L'analyse de ces trois spectres nous a renseignés sur :

- La variabilité de la qualité des spectres (ratio signal sur bruit, capacité à éliminer le signal de l'eau et résolution spectrale) du striatum ventral **interindividuelle**.
- La variabilité de la qualité des spectres (ratio signal sur bruit, capacité à éliminer le signal de l'eau et résolution spectrale) du striatum ventral **intra individuelle**. La qualité des spectres n'étant pas la même entre le striatum ventral droit et le gauche pour un même individu. Cette variabilité rendait inexploitable un des deux spectres.
- La **bonne reproductibilité** de l'enregistrement du spectre du cortex cingulaire antérieur et sa qualité tout à fait satisfaisante pour analyser les valeurs absolues des concentrations de métabolites.

De plus, le positionnement du voxel « striatum ventral », tel que nous l'avions fixé sur les deux premiers sujets, de manière à optimiser la qualité du spectre, ne permettait pas d'enregistrer le spectre du noyau Accumbens mais seulement des parties ventrales des noyaux caudés et du putamen – **Figure 19**.

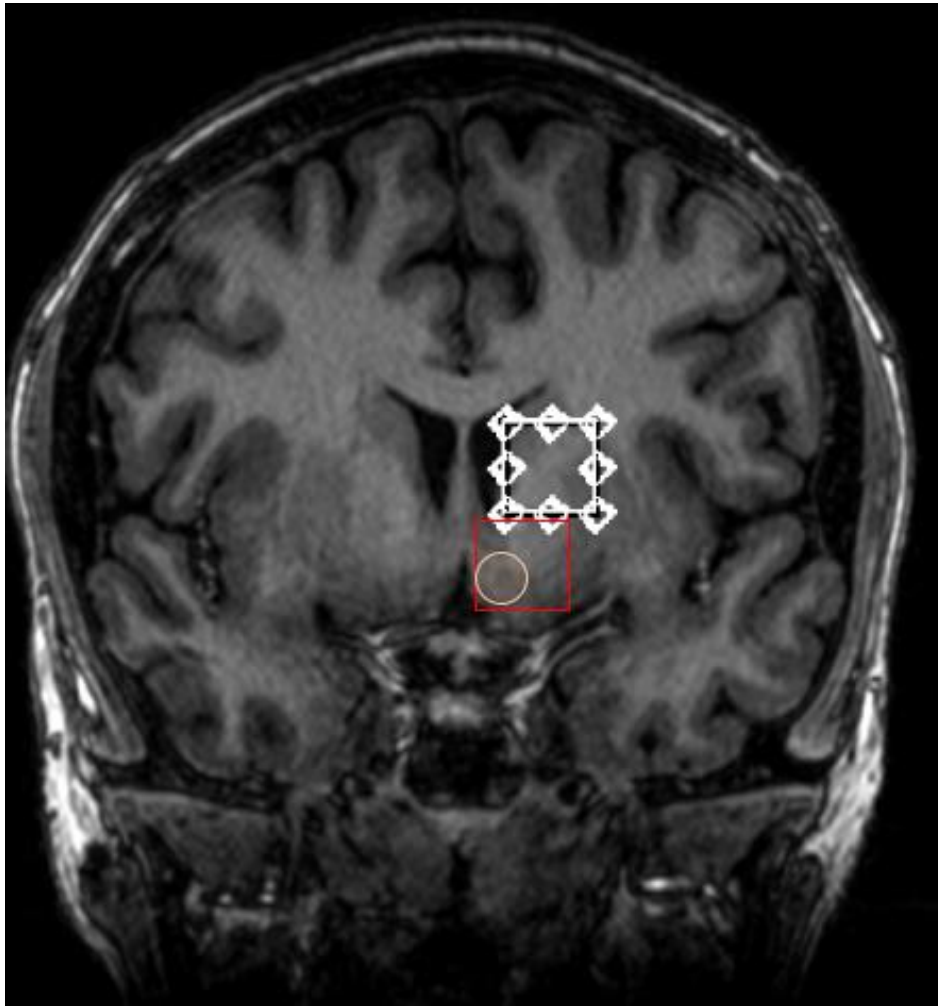


Figure 19 : Coupe coronale d'IRM passant par le striatum ventral.

Le carré avec les losanges représente la position du voxel « striatum ventral » gauche tel qu'il a été fixé pour les deux premiers sujets. Le cercle est le repère anatomique du Noyau Accumbens. Le carré rouge représente la position du voxel qui permettrait l'exploration de la même région anatomique que celle de notre étude d'IRMf, à savoir la partie du striatum ventral incluant le noyau Accumbens.

Notre hypothèse sur l'implication du noyau Accumbens étant forte, nous avons acquis des spectres chez deux autres sujets. Nous avons fait varier les paramètres suivants :

- Position du voxel
- Taille du volume du voxel, jusqu'à 10mmx10mmx10mm
- Utilisation de bandes de saturation
- Essai d'un voxel unique médial de grande taille recouvrant les deux striatum ventraux

Les résultats de ces acquisitions ont tous menés aux mêmes conclusions :

- La qualité de la résolution spectrale n'a jamais été suffisante pour lancer des acquisitions dans de bonnes conditions (entre 15 et 20 Hz), le voxel étant trop proche de structures vasculaires et aériques (sinus, artères, veines).
- La suppression du signal de l'eau était également difficile, le voxel recouvrant partiellement les ventricules.
- Le ratio signal sur bruit se dégradait considérablement avec la diminution du volume du voxel.

Au total :

Nous pouvons résumer les enseignements des résultats de cette étude de faisabilité de la manière suivante.

L'enregistrement d'un spectre du cortex cingulaire antérieure est possible et sa qualité autorise des analyses statistiques sur les valeurs absolues des concentrations des métabolites d'intérêts. L'enregistrement de ce spectre requière l'accumulation de 256 acquisitions dans un voxel unique médial recouvrant les deux structures bilatérales. La reproductibilité de cet enregistrement interindividuel est convenable.

L'enregistrement d'un spectre d'une structure profonde comme le striatum ventral est possible si l'on exclut le noyau Accumbens mais nécessite une accumulation importante de 512 acquisitions, ce qui correspond à un temps d'enregistrement assez long, i. e. deux fois 13 minutes. Malgré ces concessions, la variabilité interindividuelle est grande en termes de qualité de spectre, de même que celle intra-individuelle entre le striatum droit et le striatum gauche.

La conclusion serait en faveur de la faisabilité de l'exploration du cortex cingulaire antérieur mais pas à celle du striatum ventral avec notre matériel actuel.

VI. DISCUSSION

A. Discussion des résultats de l'étude d'IRMf

Dans notre étude,

- Les patients MDD et BDII ont une augmentation bilatérale de l'activité de leur striatum ventral en comparaison au sujet HC durant l'anticipation de la récompense.
- L'augmentation de cette activité est plus importante pour les patients du groupe MDD que ceux du groupe BDII dans le striatum droit.

Nos résultats répliquent ceux des études sur le trouble bipolaire. Comme les études antérieures nous retrouvons une hyper-activation du striatum ventral lors d'un paradigme de récompense chez des patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire de type II ^{67,73}.

Par contre, ces résultats vont à l'encontre de notre hypothèse formulée sur le trouble dépressif caractérisé. Nous avons fait l'hypothèse que les participants du groupe MDD auraient une diminution de l'activité de leur striatum ventral pendant l'anticipation de la récompense par rapport au sujets HC et aux patients du groupe BDII. En effet des études avaient montré cette hypo-activation chez des patients présentant un trouble de l'humeur unipolaire en période asymptomatique inter-épisode ^{71,72}.

De plus, l'activité du striatum ventral droit plus importante pour les patients du groupe MDD que ceux du groupe BDII est très en inadéquation avec notre hypothèse. Nous rappelons cependant qu'à ce jour d'autres résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature. ⁷⁴

Ces résultats sont très intéressants car ils nous permettent de mieux analyser les résultats des études déjà publiées dans la littérature. Cette contradiction apparente met la lumière sur les biais qui ont pu être rencontrés dans les travaux précédents. Ces nouvelles données nous permettent de mieux comprendre ce que l'on mesure et ainsi d'être plus précis et reproductible à l'avenir. Cette étude apporte la confirmation de la possibilité de développer des biomarqueurs des troubles bipolaires et unipolaires, afin de pouvoir les discriminer précocement, de manière objective, et mieux les traiter. Elle nous donne également des indications sur le mode de fonctionnement de nos traitements actuels.

Le statut symptomatique des participants aux études n'est pas toujours comparable. Certaines études portent sur des patients en rémission, d'autre sur des patients en phase aiguë de la maladie. Nous avons fait le choix d'inclure des patients asymptomatiques sur le plan de l'humeur pour tenter d'identifier un marqueur trait du trouble et non de l'épisode thymique en cours. Mais peut-être que les variations d'activité du striatum ventral au cours d'un paradigme d'activation monétaire sont plus importantes entre des groupes cliniques en phase aiguë que celles entre ces mêmes groupes cliniques en période asymptomatique et peuvent alors masquer ces dernières.

Un autre biais est l'absence de contrôle d'un facteur clef qui est l'anhédonie. Nous avons montré que l'anhédonie est un élément clinique important dont le substratum anatomique est le circuit de la récompense.⁵⁶

Concernant l'anhédonie, nous avons rapporté dans notre revue de la littérature les résultats d'une étude interventionnelle de neuro-imagerie fonctionnelle, que l'inflammation peut induire de l'anhédonie, et que cette condition s'accompagne de modifications d'activités du striatum ventral durant des paradigmes d'anticipation de récompense monétaire.⁶⁰ Les comorbidités de la dépression incluent les maladies inflammatoires. Certaines conséquences du trouble psychiatrique telles que des modifications de l'hygiène de vie (comme la consommation accrue de tabac par exemple, ou une négligence plus marquée de son état de santé) peuvent elles-mêmes modifier ce statut inflammatoire. Ces particularités pourraient être des cofacteurs non indépendants qui pourraient créer un biais et expliquer les résultats hétérogènes et contradictoires.

Un autre biais pourrait venir des traitements. Ces derniers ne sont que très rarement contrôlés dans les études. L'impact des psychotropes sur le fonctionnement du système nerveux pourrait également faire varier l'activité du striatum ventral lors de paradigmes d'anticipation de récompense dans des proportions bien plus grandes que l'appartenance à un groupe présentant un trouble unipolaire ou bipolaire. Les patients unipolaires en rémission ne bénéficiant pas de traitement lors de l'étude d'imagerie montrent une diminution de l'activité de leur striatum ventral lors d'un paradigme de récompense ⁷² alors que ceux bénéficiant d'un traitement antidépresseur montreraient une augmentation de cette activité dans des conditions comparables⁸⁶. Le biais qui serait alors rencontré serait celui de mesurer l'impact d'un traitement pharmacologique et de le comparer entre deux populations pour lesquelles nous

n'avons pas d'hypothèse forte sur la particularité éventuelle du fonctionnement de la structure enregistrée.

Un autre biais peut venir des paradigmes d'activation utilisés. Ils ne sont pas tous identiques et cela doit nous inciter à la plus grande prudence lors de la comparaison des études. Notre paradigme d'activation est un paradigme qui a été construit pour explorer l'anticipation de la récompense. Nous l'avons utilisé pour cela car nous avons une hypothèse forte sur cette période du processus de récompense. Mais ce paradigme permet aussi d'explorer la période d'obtention de la récompense bien qu'il ne soit pas conçu pour cela. Nous avons présenté nos résultats sur cette période du paradigme mais nous gardons une grande prudence avec ces résultats, notre outil de mesure n'étant pas prévu pour cela. Or certaines études présentent des résultats, voire des conclusions, sur certaines périodes de paradigmes, alors que le paradigme n'est peut-être pas conçu pour cela. Pour certaines d'entre elles, le paradigme n'est pas exposé dans le corps de l'article et il faut demander le « matériel supplémentaire » pour parvenir à connaître précisément les conditions de la mesure.

Un biais méthodologique doit également être pris en considération. La révélation de la possibilité de résultats « faux-positifs » par les méthodes initiales de traitements statistiques utilisés, dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle, peut nous faire relativiser certains résultats qui apparaissent contradictoires et qui ne l'aurait peut-être pas été sans résultats faux-positifs rapportés.⁸¹

Tous ces biais considérés comme pouvant expliquer le delta entre notre hypothèse de travail et nos résultats, nous avons également rapporté un résultat plus concordant avec la clinique. Si l'on soustrait l'activité de l'anticipation d'une perte à celle de l'anticipation de la récompense pour objectiver l'effet de saillance, les patients du groupe BDII ont une augmentation de l'activité dans le striatum droit par rapport aux patients du groupe MDD et HC. Cet effet de saillance est important car il correspondrait à la perte de contrôle rapportée par la clinique que peuvent présenter les patients présentant un trouble de l'humeur bipolaire et qui peut se caractériser par une certaine impulsivité ou une forte labilité émotionnelle. L'augmentation de l'activité du striatum ventral pendant l'anticipation d'une récompense si l'on soustrait l'anticipation d'une perte montrerait bien la variation de réponse du striatum en fonction de l'enjeu. L'augmentation de l'activité du striatum ventral lors de l'anticipation de la récompense seule chez les patients du groupe MDD serait alors plus en relation avec une hyper-

activation constante, sur la dimension « éveil », qui pourrait par exemple s'expliquer par le traitement antidépresseur.

Notre étude de neuro-imagerie fonctionnelle nous renseigne sur des variations d'activation de zones du cerveau entre différents groupes de patients. Ce sont des données relatives, significatives lorsqu'on les compare. Ceci est très informatif pour la physiopathologie du trouble. Mais une étape importante manque cependant pour la construction d'un biomarqueur, avoir des données dites absolues. En comparant des données quantifiées, entre différents groupes cliniques comme nous l'avons fait dans notre étude d'IRM fonctionnelle, nous pourrions plus aisément poursuivre nos investigations vers l'établissement de valeurs seuils, et cela serait très pertinent pour définir un biomarqueur utilisable en clinique.

B. Discussion des résultats de l'étude de faisabilité de spectroscopie

L'intérêt de la spectroscopie réside dans le fait que des mesures de concentration de métabolites en valeurs absolues sont possibles. Si nous parvenions à montrer des différences entre les différents groupes cliniques, cela constituerait une première étape vers la recherche de valeurs seuils et l'élaboration *in fine* d'un bio marqueur.

Notre étude de faisabilité montre que l'enregistrement d'un spectre du cortex cingulaire antérieure est possible et sa qualité autorise des analyses statistiques sur les valeurs absolues des concentrations des métabolites d'intérêts.

L'enregistrement d'un spectre d'une structure profonde comme le striatum ventral est possible si l'on exclut le noyau Accumbens mais demeure peu fiable pour la comparaison entre individus et même pour la comparaison entre le striatum droit et le striatum gauche d'un même individu. Cette comparaison pourrait même s'avérer impossible si la qualité des spectres était insuffisante.

Les difficultés d'exploration du striatum ventral sont dues à plusieurs facteurs :

- Les structures vasculaires et aériques trop proches rendent le contenu du voxel d'intérêt trop hétérogène et les données inexploitable.
- Les tentatives de diminutions du volume du voxel d'intérêt, pour minimiser le recouvrement des structures adjacentes hétérogènes sus citées, dégradent très fortement le ratio signal / bruit et rend les données inexploitable.
- Le recours aux bandes de saturation bordant le voxel ne permet pas d'améliorer les paramètres d'acquisition et la suppression du signal de l'eau devient plus difficile.
- L'essai d'augmentation de la taille du voxel qui recouvrirait le striatum ventral droit et le striatum ventral gauche dans le même voxel d'intérêt, pour améliorer le ratio signal / bruit, ne s'accompagne pas d'une amélioration de la qualité du signal enregistré, trop de tissus hétérogènes appartenant alors à ce voxel.

Ces différents écueils pourraient être dépassés avec l'acquisition de la nouvelle machine d'IRM de recherche qui permettra la déformation du voxel d'intérêt, et donc d'éviter la perturbation du signal en se détournant des tissus hétérogènes (air et vaisseaux) tout en gardant notre volume minimal garant d'un bon ration signal / bruit.

Si toutefois les possibilités de la nouvelle machine s'avéraient insuffisantes, nous pourrions cibler d'autre régions d'intérêt du circuit de la récompense, accessibles à la spectroscopie. Pour mémoire, d'autres équipes sont parvenues à obtenir des résultats exploitables au niveau de l'hippocampe⁶², le cortex préfrontal dorso latéral⁶³, le cortex cingulaire antérieur^{65,66} et l'amygdale⁸⁵. Le cortex orbito-frontal pourrait également être pertinent, à condition de ne pas avoir les mêmes difficultés que le striatum ventral car il est lui aussi proche de sinus aériques.

L'exploration du striatum ventral par une méthode en multi-voxels⁸⁴ a été réalisée par d'autres équipes, une étude de leur méthodologie pourrait nous permettre de répliquer cette technique.

En conclusion, nous retenons la faisabilité de notre étude. Cela demandera simplement des aménagements, soit en termes de matériels, soit en redéfinissant nos régions d'intérêt.

L'adaptation de la région d'intérêt à la technique utilisée n'est pas un inconvénient, car toutes ces régions font partie des mêmes circuits, il faudra simplement bien redéfinir le rôle de chacune et les modalités de leurs interdépendances.

C. Perspectives

Les résultats de nos travaux sont des éléments importants dans la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur, et d'une de leur composante : l'anhédonie. Ils contribuent à la recherche de biomarqueurs. Nous avons vu les limites et les biais inhérents à cette recherche et forts de cela nous pouvons orienter nos travaux de recherche futurs, en imagerie fonctionnelle avec un meilleur contrôle des biais, en spectroscopie selon les modalités présentées dans notre étude de faisabilité.

1. En imagerie fonctionnelle

Une première piste d'étude pourrait être de réaliser des comparaisons entre l'activité du striatum ventral lors d'un paradigme de récompense monétaire d'un patient en phase asymptomatique inter-épisode et celle de ce même patient, qui serait alors son propre témoin, en phase aiguë pour quantifier la part de variation de l'activité due à l'épisode lui-même et non plus au potentiel « trait » que représenterait sa condition clinique de trouble de l'humeur.

Plus que la comparaison de troubles entre eux, une comparaison plus ciblée sur l'absence ou la présence de certains symptômes pourrait être un facteur clef. Nous avons rappelé l'importance du symptôme « anhédonie » dans l'exploration du circuit de la récompense, or celui-ci n'est jamais correctement évalué ni contrôlé dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle portant sur les troubles de l'humeur. L'utilisation d'outils spécifiques, comme des échelles quantifiant ces dimensions cliniques paraît pertinente.

De nombreuses comorbidités peuvent également influencer la réponse striatale aux paradigmes de récompense comme l'inflammation. Ces biais pourraient être évités par un contrôle de ces cofacteurs. Les études s'intéresseraient alors à des populations de plus en plus spécifiques, comparaisons de deux troubles données, avec un symptôme de l'humeur identique (anhédonie) et un statut de santé générale lui aussi contrôlé (mêmes maladies inflammatoires,

même hygiène de vie). Ces considérations requièrent une très bonne collaboration entre les structures hospitalières et les laboratoires car les fenêtres d'acquisition de données seront étroites si les paramètres qui devraient être contrôlés sont nombreux.

Des études sur la mesure et la comparaison des modifications engendrées par les traitements psychotropes à l'IRM fonctionnelle sur des sujets sains pourraient apporter des indications sur les effets propres à chacun de ses traitements et ainsi permettre de mieux contrôler ces effets lorsque des études sont menées entre différentes populations cliniques qui ne pourront pas être accessibles lors de fenêtres thérapeutiques pour des raisons d'éthique.

La comparaison entre les études, les méta-analyses pourraient être facilitées par une meilleure standardisation des paradigmes d'IRMf. Certaines études peuvent paraître contradictoires car elles concluent à des résultats différents pour une même condition or il se pourrait que pour des raisons encore inconnues, deux paradigmes similaires mais non identiques ne permettent pas de mesurer la même activité exactement et donc de la comparer. La réplication d'étude dont le paradigme a montré une bonne efficacité pourrait être une étape permettant aussi de lever les contradictions qui existent dans la littérature.

L'utilisation de méthodes statistiques très conservatrices devrait maintenant être privilégiée depuis qu'un nombre important de résultats faux positifs soit suspecté.

2. *En spectroscopie*

Pour poursuivre l'étude de faisabilité de ¹H MRS, il faudra évaluer par une revue de la littérature réorientée, i. e. non ciblée sur le trouble de l'humeur unipolaire et bipolaire mais sur le circuit de la récompense exploré dans d'autres conditions, si d'autres régions de ce circuit pourraient nous permettre d'avancer sur la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur. Le cortex préfrontal dorso latéral ou orbito-frontal peuvent être de bons candidats car moins profonds que les noyaux gris centraux et tout autant en relation avec la problématique. Cette démarche permettrait de mieux comprendre les contrôles top-down et bottom-up défaillants ou surexprimés dans les troubles de l'humeur et les mettre en perspective avec la clinique.

Bien que notre étude de faisabilité soit pour l'instant non concluante avec notre matériel actuel, nous allons en janvier 2019 prochain faire l'acquisition d'une nouvelle machine siemens Vida qui aura une antenne 64 canaux qui nous permettra d'augmenter le ration signal sur bruit. De même, nous disposerons de nouvelles séquences RMN localisée, dites « semi-laser » qui nous permettront de minimiser les artefacts de déplacement chimique. Nous n'avons également pas testé le recours à l'acquisition multi-voxels qui a pour d'autres équipes permis d'obtenir des résultats exploitables sur le noyau Accumbens.

Nous reconduirons notre étude de faisabilité sur notre nouvelle machine.

3. *Autres perspectives*

Enfin une des perspectives de recherche dans la quête de biomarqueurs des troubles de l'humeur pourrait être le recours à des marqueurs combinés. L'intégration de plusieurs marqueurs, comme ceux présentés dans notre revue de la littérature, pourrait permettre la constitution d'un statut biologique qui pourrait aider le clinicien dans sa démarche diagnostique psychiatrique. La constitution de sous-groupes de patients dans les études en fonction de leurs caractéristiques génétiques est également une piste explorée par des équipes de recherche, comme celle qui m'a accueilli à Cardiff.

VII. CONCLUSION

L'épisode dépressif caractérisé est un évènement clinique fréquent et invalidant par la perte de fonctionnement socio-professionnel qu'il entraîne. Il constitue une urgence médicale en psychiatrie par son association à la survenue possible d'une crise suicidaire. Il peut s'exprimer par de multiples tableaux cliniques qui partagent des symptômes avec d'autres troubles psychiatriques, comme le trouble anxieux, les troubles psychotiques et les troubles somatoformes, telles que les manifestations algiques. Cet épisode dépressif peut également s'intégrer dans des ensembles cliniques plus larges, celui des comorbidités dites somatiques (maladies auto-immunes, endocriniennes ou néoplasiques) ou celui des effets induits par l'usage ou le sevrage de substances psychotropes (iatrogénie et/ou produits illicites). Pour toutes ces raisons, la prise en charge de cet épisode dépressif doit être urgente et adaptée à chaque paramètre.

Dans la nosographie actuelle, cet épisode dépressif peut être un élément clinique du trouble dépressif récurrent – ou trouble de l'humeur unipolaire. Mais cet épisode, avec les mêmes caractéristiques, peut aussi être un évènement clinique des troubles de l'humeur bipolaire I et II lorsqu'il est associé à d'autres épisodes maniaques et hypomaniaques. Savoir dans quel trouble intégrer l'épisode dépressif est un enjeu clinique capital, car sa prise en charge relèvera de modalités et de traitements différents. Or, il n'existe pas à ce jour de biomarqueur en pratique clinique courante et seule l'anamnèse peut renseigner le clinicien.

Plusieurs biomarqueurs candidats sont aujourd'hui l'objet de la recherche en neurosciences cliniques et fondamentales. Ils appartiennent aux domaines cliniques, neuropsychologiques, biologiques, électro-physiologiques et de la neuro-imagerie.

Dans ce travail, nous avons exploré le fonctionnement cérébral par sa mesure à l'IRM fonctionnelle et la spectroscopie. Cette exploration est centrée sur le circuit de la récompense, plus particulièrement deux régions clefs impliquées dans son substratum anatomique : le striatum ventral et le cortex cingulaire antérieur. Ces régions ont été étudiées dans les troubles de l'humeur unipolaire et bipolaire. Nous avons utilisé un paradigme d'activation de récompense monétaire en neuro-imagerie fonctionnelle. Nous avons fait l'hypothèse de l'existence d'une différence d'activité de ces régions entre des patients en rémission d'un

trouble de l'humeur bipolaire de type II, des patients en rémission d'un trouble de l'humeur unipolaire et des sujets sains. L'objectif était d'identifier des marqueurs « traits » de la maladie.

Nous avons retrouvé des différences significatives entre les trois groupes dans la région du striatum ventral.

Cette particularité d'activation du striatum ventral à l'IRM fonctionnelle, propre à chaque groupe, doit faire l'objet d'études de réplication et de quantification. Cette démarche pourrait conduire à l'identification d'un biomarqueur utilisable en pratique clinique pour différencier la dépression du trouble de l'humeur unipolaire de celle du trouble de l'humeur bipolaire.

A côté d'une éventuelle application clinique, nos résultats apportent un élément d'explication physiopathologique sur l'activité de la région. Pour compléter cette information, la nature de cette activité, activatrice ou inhibitrice, peut-être explorée par l'analyse des métabolites impliqués. La spectroscopie est une méthode qui permet l'étude à la fois qualitative et quantitative. En termes de perspectives, nous envisageons une étude de spectroscopie pour les trois mêmes types de populations cliniques et de témoins, pour la même région anatomique (le striatum ventral), en ajoutant une nouvelle région anatomique comme objet d'étude : le cortex cingulaire antérieur. Les choix de la technique – la spectroscopie – et de la nouvelle région anatomique sont motivés par des données de la littérature récentes.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Reynolds, E. H. & Kinnier Wilson, J. V. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain* **137**, 2611–2619 (2014).
2. Crocq, M.-A. 1. Troubles maniaco-dépressifs et bipolaires : historique du concept. in *Les troubles bipolaires* 1–9 (Lavoisier, 2014).
3. Angst, J. [On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study]. *Monogr. Gesamtgeb. Neurol. Psychiatr. (Berlin)* **112**, 1–118 (1966).
4. Perris, C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* **194**, 9–14 (1966).
5. Winokur, G. The types of affective disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* **156**, 82–96 (1973).
6. Salisbury, B. J. & Hare, E. H. Ritalin and chlorpromazine in chronic schizophrenia: a controlled clinical trial. *J. Ment. Sci.* **103**, 830–834 (1957).
7. Cassidy, W. L., Flanagan, N. B., Spellman, M. & Cohen, M. E. Clinical observations in manic-depressive disease; a quantitative study of one hundred manic-depressive patients and fifty medically sick controls. *J. Am. Med. Assoc.* **164**, 1535–1546 (1957).
8. DSM-5. Available at: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>. (Accessed: 12th October 2018)
9. Manuel de psychiatrie - 9782294749278 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales. Available at: <https://www.elsevier-masson.fr/manuel-de-psychiatrie-9782294749278.html>. (Accessed: 6th October 2018)
10. Kessler, R. C. *et al.* The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* **289**, 3095–3105 (2003).

11. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O. & Walters, E. E. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *ARCH GEN PSYCHIATRY* **62**, 12 (2005).
12. La santé de l'homme - n° 421 - Septembre-Octobre 2012. 3
13. Meader, N. *et al.* Case identification of depression in patients with chronic physical health problems: a diagnostic accuracy meta-analysis of 113 studies. *Br. J. Gen. Pract.* **61**, e808–e820 (2011).
14. Bentley, S. M., Pagalilauan, G. L. & Simpson, S. A. Major Depression. *Med. Clin. North Am.* **98**, 981–1005 (2014).
15. Stegenga, B. T., Kamphuis, M. H., King, M., Nazareth, I. & Geerlings, M. I. The natural course and outcome of major depressive disorder in primary care: the PREDICT-NL study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **47**, 87–95 (2012).
16. Vuorilehto, M. S., Melartin, T. K. & Isometsä, E. T. Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study. *Psychol. Med.* **39**, 1697 (2009).
17. Rush, A. J. *et al.* Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1905–1917 (2006).
18. Zajecka, J., Kornstein, S. G. & Blier, P. Residual Symptoms in Major Depressive Disorder: Prevalence, Effects, and Management [ACADEMIC HIGHLIGHTS]. *J. Clin. Psychiatry* **74**, 407–414 (2013).
19. Sladana, P. Haute Autorité de santé. 45 (2017).
20. Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* **174**, 862–870 (2016).
21. Hirschfeld, R. M. A. *et al.* Screening for Bipolar Disorder in the Community. *J. Clin. Psychiatry* **64**, 53–59 (2003).

22. Goldberg, J. F., Harrow, M. & Grossman, L. S. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am. J. Psychiatry* **152**, 379–384 (1995).
23. Judd, L. L. *et al.* A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 261–269 (2003).
24. Judd, L. L. *et al.* The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **59**, 530 (2002).
25. Goodwin, F. K. & Jamison, K. R. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. (Oxford University Press, 2007).
26. Grande, I., Berk, M., Birmaher, B. & Vieta, E. Bipolar disorder. *The Lancet* **387**, 1561–1572 (2016).
27. Référentiel de Psychiatrie et d’Addictologie. *Presses universitaires François-Rabelais* Available at: <https://pufr-editions.fr/produit/referentiel-de-psychiatrie-et-daddictologie/>. (Accessed: 12th October 2018)
28. Mendlowicz, M. V. *et al.* Temperament in the clinical differentiation of depressed bipolar and unipolar major depressive patients. *J. Affect. Disord.* **84**, 219–223 (2005).
29. Hantouche, E. G. *et al.* Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J. Affect. Disord.* **50**, 163–173 (1998).
30. Ghaemi, S. N., Ko, J. Y. & Goodwin, F. er ick K. “Cade’s Disease” and Beyond: Misdiagnosis, Antidepressant Use, and a Proposed Definition for Bipolar Spectrum Disorder. *Can. J. Psychiatry* **47**, 125–134 (2002).
31. Leonpacher, A. K. *et al.* Distinguishing bipolar from unipolar depression: the importance of clinical symptoms and illness features. *Psychol. Med.* **45**, 2437–2446 (2015).

32. Tényi, T., Trixler, M. & Csábi, G. Minor physical anomalies in affective disorders. A review of the literature. *J. Affect. Disord.* **112**, 11–18 (2009).
33. Szmulewicz, A. G. *et al.* Neuropsychological profiles of major depressive disorder and bipolar disorder during euthymia. A systematic literature review of comparative studies. *Psychiatry Res.* **248**, 127–133 (2017).
34. Scola, G. *et al.* Alterations in peripheral fatty acid composition in bipolar and unipolar depression. *J. Affect. Disord.* **233**, 86–91 (2018).
35. Bai, Y.-M. *et al.* Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disord.* **17**, 269–277 (2015).
36. Becking, K. *et al.* Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. *PLOS ONE* **10**, e0133898 (2015).
37. Frye, M. A. *et al.* Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders. *Transl. Psychiatry* **5**, e689–e689 (2015).
38. Romeo, B., Choucha, W., Fossati, P. & Rotge, J.-Y. Meta-analysis of central and peripheral γ -aminobutyric acid levels in patients with unipolar and bipolar depression. *J. Psychiatry Neurosci.* **43**, 58–66 (2018).
39. Bora, E., Harrison, B. J., Davey, C. G., Yücel, M. & Pantelis, C. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychol. Med.* **42**, 671–681 (2012).
40. Koolschijn, P. C. M. P., Haren, N. E. M. van, Lensvelt -Mulders, G. J. L. M., Pol, H. E. H. & Kahn, R. S. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 3719–3735 (2009).

41. Redlich, R. *et al.* Brain Morphometric Biomarkers Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression. *JAMA Psychiatry* **71**, 1222–1230 (2014).
42. Wise, T. *et al.* Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol. Psychiatry* **22**, 1455–1463 (2017).
43. Arnone, D. *et al.* State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol. Psychiatry* **18**, 1265–1272 (2013).
44. Nordanskog, P. *et al.* Increase in Hippocampal Volume After Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression: A Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study. *J. ECT* **26**, 62–67 (2010).
45. Opel, N. *et al.* Hippocampal Atrophy in Major Depression: a Function of Childhood Maltreatment Rather than Diagnosis? *Neuropsychopharmacology* **39**, 2723–2731 (2014).
46. Lancaster, T. M. Evidence for association between familial bipolar risk and ventral striatal volume. *J. Affect. Disord.* **232**, 69–72 (2018).
47. Abdallah, C. G. *et al.* The Nucleus Accumbens and Ketamine Treatment in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* **42**, 1739–1746 (2017).
48. Olds, J. & Milner, P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **47**, 419–427 (1954).
49. Hikosaka, O., Bromberg-Martin, E., Hong, S. & Matsumoto, M. New insights on the subcortical representation of reward. *Curr. Opin. Neurobiol.* **18**, 203–208 (2008).
50. Haber, S. N. & Knutson, B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* **35**, 4–26 (2010).
51. Manelis, A. *et al.* Anticipation-related brain connectivity in bipolar and unipolar depression: a graph theory approach. *Brain* **139**, 2554–2566 (2016).

52. Ambrosi, E. *et al.* Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatr. Scand.* **136**, 129–139 (2017).
53. Sharma, A. *et al.* Common Dimensional Reward Deficits Across Mood and Psychotic Disorders: A Connectome-Wide Association Study. *Am. J. Psychiatry* **174**, 657–666 (2017).
54. Delgado, M. R., Nystrom, L. E., Fissell, C., Noll, D. C. & Fiez, J. A. Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J. Neurophysiol.* **84**, 3072–3077 (2000).
55. Ernst, M. *et al.* Choice selection and reward anticipation: an fMRI study. *Neuropsychologia* **42**, 1585–1597 (2004).
56. Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C. R., Brammer, M. J. & Phillips, M. L. The Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry* **58**, 843–853 (2005).
57. Forbes, E. E. *et al.* Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **166**, 64–73 (2009).
58. Sharma, A. *et al.* Divergent relationship of depression severity to social reward responses among patients with bipolar versus unipolar depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **254**, 18–25 (2016).
59. Almeida, J. R. C., Versace, A., Hassel, S., Kupfer, D. J. & Phillips, M. L. Elevated Amygdala Activity to Sad Facial Expressions: A State Marker of Bipolar but Not Unipolar Depression. *Biol. Psychiatry* **67**, 414–421 (2010).
60. Eisenberger, N. I. *et al.* Inflammation-Induced Anhedonia: Endotoxin Reduces Ventral Striatum Responses to Reward. *Biol. Psychiatry* **68**, 748–754 (2010).
61. Tas, C. *et al.* EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **172**, 184–190 (2015).

62. Deicken, R. F., Pegues, M. P., Anzalone, S., Feiwell, R. & Soher, B. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *Am. J. Psychiatry* **160**, 873–882 (2003).
63. Sassi, R. B. *et al.* Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am. J. Psychiatry* **162**, 2109–2115 (2005).
64. Brain Metabolic Alterations in Medication-Free Patients With Bipolar Disorder | Cardiology | JAMA Psychiatry | The JAMA Network. Available at: <https://jamanetwork-com.sicd.clermont-universite.fr/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481995>. (Accessed: 14th December 2017)
65. Shi, X.-F. *et al.* Anterior cingulate cortex choline levels in female adolescents with unipolar versus bipolar depression: A potential new tool for diagnosis. *J. Affect. Disord.* **167**, 25–29 (2014).
66. Taylor, M. J. Could glutamate spectroscopy differentiate bipolar depression from unipolar? *J. Affect. Disord.* **167**, 80–84 (2014).
67. Caseras, X., Lawrence, N. S., Murphy, K., Wise, R. G. & Phillips, M. L. Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders. *Am. J. Psychiatry* **170**, 533–541 (2013).
68. Davidson, R. J. & Sutton, S. K. Affective neuroscience: the emergence of a discipline. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 217–224 (1995).
69. Nusslock, R. & Alloy, L. B. Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *J. Affect. Disord.* (2017). doi:10.1016/j.jad.2017.02.001
70. Nusslock, R., Young, C. B. & Damme, K. S. F. Elevated reward-related neural activation as a unique biological marker of bipolar disorder: Assessment and treatment implications. *Behav. Res. Ther.* **62**, 74–87 (2014).

71. Smoski, M. J. *et al.* fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **118**, 69–78 (2009).
72. McCabe, C., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. Neural representation of reward in recovered depressed patients. *Psychopharmacology (Berl.)* **205**, 667–677 (2009).
73. Nusslock, R. *et al.* Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults: Nusslock *et al.* *Bipolar Disord.* **14**, 249–260 (2012).
74. Dichter, G. S., Kozink, R. V., McClernon, F. J. & Smoski, M. J. Remitted major depression is characterized by reward network hyperactivation during reward anticipation and hypoactivation during reward outcomes. *J. Affect. Disord.* **136**, 1126–1134 (2012).
75. Chase, H. W. *et al.* Dissociable patterns of abnormal frontal cortical activation during anticipation of an uncertain reward or loss in bipolar versus major depression. *Bipolar Disord.* **15**, 839–854 (2013).
76. Redlich, R. *et al.* Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. *Neuropsychopharmacology* **40**, 2623–2631 (2015).
77. Sanchez-Villegas, A. *et al.* Validity of a self-reported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-D). *BMC Psychiatry* **8**, 43 (2008).
78. Angst, J. *et al.* Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J. Affect. Disord.* **73**, 133–146 (2003).
79. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **4**, 561–571 (1961).
80. Altman, E. G., Hedeker, D., Peterson, J. L. & Davis, J. M. The Altman Self-Rating Mania Scale. *Biol. Psychiatry* **42**, 948–955 (1997).

81. Eklund, A., Nichols, T. E. & Knutsson, H. Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 201602413 (2016).
82. Postuma, R. B. Basal Ganglia Functional Connectivity Based on a Meta-Analysis of 126 Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Publications. *Cereb. Cortex* **16**, 1508–1521 (2005).
83. Di Martino, A. *et al.* Functional Connectivity of Human Striatum: A Resting State fMRI Study. *Cereb. Cortex* **18**, 2735–2747 (2008).
84. Bauer, J. *et al.* Craving in alcohol-dependent patients after detoxification is related to glutamatergic dysfunction in the nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology* **38**, 1401–1408 (2013).
85. Gleich, T. *et al.* Frontal glutamate and reward processing in adolescence and adulthood. *Brain Struct. Funct.* **220**, 3087–3099 (2015).
86. Schaefer, H. S., Putnam, K. M., Benca, R. M. & Davidson, R. J. Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Measures of Neural Activity to Positive Social Stimuli in Pre- and Post-Treatment Depression. *Biol. Psychiatry* **60**, 974–986 (2006).

IX. ANNEXES

Annexe 1 : Épisode dépressif

Annexe 2 : Trouble dépressif caractérisé

Annexe 3 : Épisode maniaque

Annexe 4 : Épisode hypomaniaque

Annexe 5 : Trouble bipolaire de type 1

Annexe 6 : Trouble bipolaire de type 2

Annexe 7 : Questionnaire abrégé de Beck

Annexe 8 : Auto-questionnaire Altman

Annexe 1 : Épisode dépressif

Major Depressive Episode

A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.

Note: Do not include symptoms that are clearly attributable to another medical condition.

1. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, or hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). (**Note:** In children and adolescents, can be irritable mood.)
 2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation).
 3. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. (**Note:** In children, consider failure to make expected weight gain.)
 4. Insomnia or hypersomnia nearly every day.
 5. Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others; not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).
 6. Fatigue or loss of energy nearly every day.
 7. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).
 8. Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others).
 9. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.
- B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
- C. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance or another medical condition.

Note: Criteria A–C constitute a major depressive episode. Major depressive episodes are common in bipolar I disorder but are not required for the diagnosis of bipolar I disorder.

Note: Responses to a significant loss (e.g., bereavement, financial ruin, losses from a natural disaster, a serious medical illness or disability) may include the feelings of intense

Annexe 2 : Trouble dépressif caractérisé

Major Depressive Disorder

Diagnostic Criteria

- A. Five (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning; at least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure.

Note: Do not include symptoms that are clearly attributable to another medical condition.

1. Depressed mood most of the day, nearly every day, as indicated by either subjective report (e.g., feels sad, empty, hopeless) or observation made by others (e.g., appears tearful). (**Note:** In children and adolescents, can be irritable mood.)
2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day, nearly every day (as indicated by either subjective account or observation).
3. Significant weight loss when not dieting or weight gain (e.g., a change of more than 5% of body weight in a month), or decrease or increase in appetite nearly every day. (**Note:** In children, consider failure to make expected weight gain.)
4. Insomnia or hypersomnia nearly every day.
5. Psychomotor agitation or retardation nearly every day (observable by others, not merely subjective feelings of restlessness or being slowed down).
6. Fatigue or loss of energy nearly every day.
7. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt (which may be delusional) nearly every day (not merely self-reproach or guilt about being sick).
8. Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness, nearly every day (either by subjective account or as observed by others).
9. Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide.

- B. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

- C. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance or to another medical condition.

Note: Criteria A–C represent a major depressive episode.

Note: Responses to a significant loss (e.g., bereavement, financial ruin, losses from a natural disaster, a serious medical illness or disability) may include the feelings of intense sadness, rumination about the loss, insomnia, poor appetite, and weight loss noted in Criterion A, which may resemble a depressive episode. Although such symptoms may be understandable or considered appropriate to the loss, the presence of a major depressive episode in addition to the normal response to a significant loss should also be carefully considered. This decision inevitably requires the exercise of clinical judgment based on the individual's history and the cultural norms for the expression of distress in the context of loss.¹

- D. The occurrence of the major depressive episode is not better explained by schizoaffective disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, delusional disorder, or other specified and unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorders.

- E. There has never been a manic episode or a hypomanic episode.

Note: This exclusion does not apply if all of the manic-like or hypomanic-like episodes are substance-induced or are attributable to the physiological effects of another medical condition.

Annexe 3 : Épisode maniaque

Manic Episode

- A. A distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood and abnormally and persistently increased goal-directed activity or energy, lasting at least 1 week and present most of the day, nearly every day (or any duration if hospitalization is necessary).
- B. During the period of mood disturbance and increased energy or activity, three (or more) of the following symptoms (four if the mood is only irritable) are present to a significant degree and represent a noticeable change from usual behavior:
 - 1. Inflated self-esteem or grandiosity.
 - 2. Decreased need for sleep (e.g., feels rested after only 3 hours of sleep).
 - 3. More talkative than usual or pressure to keep talking.
 - 4. Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing.
 - 5. Distractibility (i.e., attention too easily drawn to unimportant or irrelevant external stimuli), as reported or observed.
 - 6. Increase in goal-directed activity (either socially, at work or school, or sexually) or psychomotor agitation (i.e., purposeless non-goal-directed activity).
 - 7. Excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences (e.g., engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions, or foolish business investments).
- C. The mood disturbance is sufficiently severe to cause marked impairment in social or occupational functioning or to necessitate hospitalization to prevent harm to self or others, or there are psychotic features.
- D. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication, other treatment) or to another medical condition.

Note: A full manic episode that emerges during antidepressant treatment (e.g., medication, electroconvulsive therapy) but persists at a fully syndromal level beyond the physiological effect of that treatment is sufficient evidence for a manic episode and, therefore, a bipolar I diagnosis.

Note: Criteria A–D constitute a manic episode. At least one lifetime manic episode is required for the diagnosis of bipolar I disorder.

Annexe 4 : Épisode hypomaniaque

Hypomanic Episode

- A. A distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive, or irritable mood and abnormally and persistently increased activity or energy, lasting at least 4 consecutive days and present most of the day, nearly every day.
- B. During the period of mood disturbance and increased energy and activity, three (or more) of the following symptoms (four if the mood is only irritable) have persisted, represent a noticeable change from usual behavior, and have been present to a significant degree:
 - 1. Inflated self-esteem or grandiosity.
 - 2. Decreased need for sleep (e.g., feels rested after only 3 hours of sleep).
 - 3. More talkative than usual or pressure to keep talking.
 - 4. Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing.
 - 5. Distractibility (i.e., attention too easily drawn to unimportant or irrelevant external stimuli), as reported or observed.
 - 6. Increase in goal-directed activity (either socially, at work or school, or sexually) or psychomotor agitation.
 - 7. Excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences (e.g., engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions, or foolish business investments).
- C. The episode is associated with an unequivocal change in functioning that is uncharacteristic of the individual when not symptomatic.
- D. The disturbance in mood and the change in functioning are observable by others.
- E. The episode is not severe enough to cause marked impairment in social or occupational functioning or to necessitate hospitalization. If there are psychotic features, the episode is, by definition, manic.
- F. The episode is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication, other treatment).

Note: A full hypomanic episode that emerges during antidepressant treatment (e.g., medication, electroconvulsive therapy) but persists at a fully syndromal level beyond the physiological effect of that treatment is sufficient evidence for a hypomanic episode diagnosis. However, caution is indicated so that one or two symptoms (particularly increased irritability, edginess, or agitation following antidepressant use) are not taken as sufficient for diagnosis of a hypomanic episode, nor necessarily indicative of a bipolar diathesis.

Note: Criteria A–F constitute a hypomanic episode. Hypomanic episodes are common in bipolar I disorder but are not required for the diagnosis of bipolar I disorder.

Annexe 5 : Trouble bipolaire de type 1

Bipolar I Disorder

- A. Criteria have been met for at least one manic episode (Criteria A–D under “Manic Episode” above).
- B. The occurrence of the manic and major depressive episode(s) is not better explained by schizoaffective disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, delusional disorder, or other specified or unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder.

Coding and Recording Procedures

The diagnostic code for bipolar I disorder is based on type of current or most recent episode and its status with respect to current severity, presence of psychotic features, and remission status. Current severity and psychotic features are only indicated if full criteria are currently met for a manic or major depressive episode. Remission specifiers are only indicated if the full criteria are not currently met for a manic, hypomanic, or major depressive episode. Codes are as follows:

Bipolar I disorder	Current or most recent episode manic	Current or most recent episode hypomanic*	Current or most recent episode depressed	Current or most recent episode unspecified**
Mild (p. 154)	296.41 (F31.11)	NA	296.51 (F31.31)	NA
Moderate (p. 154)	296.42 (F31.12)	NA	296.52 (F31.32)	NA
Severe (p. 154)	296.43 (F31.13)	NA	296.53 (F31.4)	NA

Bipolar I disorder	Current or most recent episode manic	Current or most recent episode hypomanic*	Current or most recent episode depressed	Current or most recent episode unspecified**
With psychotic features*** (p. 152)	296.44 (F31.2)	NA	296.54 (F31.5)	NA
In partial remission (p. 154)	296.45 (F31.73)	296.45 (F31.73)	296.55 (F31.75)	NA
In full remission (p. 154)	296.46 (F31.74)	296.46 (F31.74)	296.56 (F31.76)	NA
Unspecified	296.40 (F31.9)	296.40 (F31.9)	296.50 (F31.9)	NA

*Severity and psychotic specifiers do not apply; code 296.40 (F31.0) for cases not in remission.

**Severity, psychotic, and remission specifiers do not apply. Code 296.7 (F31.9).

***If psychotic features are present, code the “with psychotic features” specifier irrespective of episode severity.

In recording the name of a diagnosis, terms should be listed in the following order: bipolar I disorder, type of current or most recent episode, severity/psychotic/remission specifiers, followed by as many specifiers without codes as apply to the current or most recent episode.

Specify:

With anxious distress (p. 149)

With mixed features (pp. 149–150)

With rapid cycling (pp. 150–151)

With melancholic features (p. 151)

With atypical features (pp. 151–152)

With mood-congruent psychotic features (p. 152)

With mood-incongruent psychotic features (p. 152)

With catatonia (p. 152). Coding note: Use additional code 293.89 (F06.1).

With peripartum onset (pp. 152–153)

With seasonal pattern (pp. 153–154)

Annexe 6 : Trouble bipolaire de type 2

Bipolar II Disorder

- A. Criteria have been met for at least one hypomanic episode (Criteria A–F under “Hypomanic Episode” above) and at least one major depressive episode (Criteria A–C under “Major Depressive Episode” above).
- B. There has never been a manic episode.
- C. The occurrence of the hypomanic episode(s) and major depressive episode(s) is not better explained by schizoaffective disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, delusional disorder, or other specified or unspecified schizophrenia spectrum and other psychotic disorder.
- D. The symptoms of depression or the unpredictability caused by frequent alternation between periods of depression and hypomania causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

Coding and Recording Procedures

Bipolar II disorder has one diagnostic code: 296.89 (F31.81). Its status with respect to current severity, presence of psychotic features, course, and other specifiers cannot be coded but should be indicated in writing (e.g., 296.89 [F31.81] bipolar II disorder, current episode depressed, moderate severity, with mixed features; 296.89 [F31.81] bipolar II disorder, most recent episode depressed, in partial remission).

Specify current or most recent episode:

Hypomanic

Depressed

Specify if:

With anxious distress (p. 149)

With mixed features (pp. 149–150)

With rapid cycling (pp. 150–151)

With mood-congruent psychotic features (p. 152)

With mood-incongruent psychotic features (p. 152)

With catatonia (p. 152). **Coding note:** Use additional code 293.89 (F06.1).

With peripartum onset (pp. 152–153)

With seasonal pattern (pp. 153–154): Applies only to the pattern of major depressive episodes.

Specify course if full criteria for a mood episode are not currently met:

In partial remission (p. 154)

In full remission (p. 154)

Specify severity if full criteria for a mood episode are currently met:

Mild (p. 154)

Moderate (p. 154)

Severe (p. 154)

Annexe 7 : Questionnaire abrégé de Beck

QUESTIONNAIRE ABREGÉ DE BECK

Date |__| - |__| - |__|__|

Instructions : *Ce questionnaire comporte plusieurs séries de 4 propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro correspondant à la proposition choisie. Si dans une série plusieurs propositions paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.*

- | | | |
|----|---|---|
| A. | Je ne me sens pas triste. | 0 |
| | Je me sens cafardeux ou triste. | 1 |
| | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir. | 2 |
| | Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter. | 3 |
| B. | Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir | 0 |
| | J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir | 1 |
| | Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| | Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer | 3 |
| C. | Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| | J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| | Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| | J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants). | 3 |
| D. | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. | 0 |
| | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. | 1 |
| | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis mécontent de tout. | 3 |
| E. | Je ne me sens pas coupable. | 0 |
| | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. | 1 |
| | Je me sens coupable. | 2 |
| | Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien. | 3 |
| F. | Je ne suis pas déçu par moi-même. | 0 |
| | Je suis déçu par moi-même. | 1 |
| | Je me dégoûte moi-même. | 2 |
| | Je me hais. | 3 |

QUESTIONNAIRE ABREGE DE BECK

Date | | | - | | | - | | | | |

Instructions : *Ce questionnaire comporte plusieurs séries de 4 propositions. Pour chaque série, lisez les 4 propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel. Entourez le numéro correspondant à la proposition choisie. Si dans une série plusieurs propositions paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.*

- | | | |
|-----|---|---|
| A . | Je ne me sens pas triste. | 0 |
| | Je me sens cafardeux ou triste. | 1 |
| | Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir. | 2 |
| | Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter. | 3 |
| B. | Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir | 0 |
| | J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir | 1 |
| | Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. | 2 |
| | Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer | 3 |
| C. | Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. | 0 |
| | J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. | 1 |
| | Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. | 2 |
| | J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants). | 3 |
| D. | Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. | 0 |
| | Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. | 1 |
| | Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. | 2 |
| | Je suis mécontent de tout. | 3 |
| E. | Je ne me sens pas coupable. | 0 |
| | Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. | 1 |
| | Je me sens coupable. | 2 |
| | Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien. | 3 |
| F. | Je ne suis pas déçu par moi-même. | 0 |
| | Je suis déçu par moi-même. | 1 |
| | Je me dégoûte moi-même. | 2 |
| | Je me hais. | 3 |

Annexe 8 : Auto-questionnaire Altman

AUTO-QUESTIONNAIRE ALTMAN

Consignes

Choisir la proposition dans chaque groupe qui correspond le mieux à la manière dont vous vous êtes senti(e) la semaine dernière.

Veillez noter : « parfois » utilisé ici signifie une ou deux fois,
 « Souvent » signifie plusieurs,
 « Fréquemment » signifie la plupart du temps

QUESTION 1 :

0. Je ne me sens pas plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
1. Je me sens parfois plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
2. Je me sens souvent plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude.
3. Je me sens plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude la plupart du temps.
4. Je me sens plus heureux (se) ou plus joyeux (se) que d'habitude tout le temps.

QUESTION 2 :

0. Je ne me sens pas plus sûr(e) de moi que d'habitude.
1. Je me sens parfois plus sûr(e) de moi que d'habitude.
2. Je me sens souvent plus sûr(e) de moi que d'habitude.
3. Je me sens plus sûr(e) de moi que d'habitude la plupart du temps.
4. Je me sens extrêmement sûr de moi tout le temps.

QUESTION 3 :

0. Je n'ai pas besoin de moins de sommeil que d'habitude.
1. J'ai parfois besoin de moins de sommeil que d'habitude.
2. J'ai souvent besoin de moins de sommeil que d'habitude.
3. J'ai fréquemment besoin de moins de sommeil que d'habitude.
4. Je peux passer toute la journée et toute la nuit sans dormir et ne toujours pas être fatigué(e).

QUESTION 4 :

0. Je ne parle pas plus que d'habitude.
1. Je parle parfois plus que d'habitude.
2. Je parle souvent plus que d'habitude.
3. Je parle fréquemment plus que d'habitude.
4. Je parle sans arrêt et je ne peux être interrompu(e).

QUESTION 5 :

0. Je n'ai pas été plus actif (ve) (que ce soit socialement, sexuellement, au travail, à la maison ou à l'école) que d'habitude.
1. J'ai parfois été plus actif (ve) que d'habitude.
2. J'ai souvent été plus actif (ve) que d'habitude.
3. J'ai fréquemment été plus actif (ve) que d'habitude.
4. Je suis constamment actif (ve), ou en mouvement tout le temps

X. SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

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

(Conseil national de l'ordre des médecins)
SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ALLAUZE Étienne François Louis

TITRE : Différencier la dépression unipolaire et bipolaire : Travaux de neuro-imagerie sur le circuit de la récompense, focus sur le Striatum Ventral.

TH Médecine, Clermont-Ferrand, 2018

RESUME :

Le trouble dépressif caractérisé et le trouble bipolaire de type II sont deux troubles psychiatriques dont la prise en charge est différente. L'épisode dépressif caractérisé qui fait partie de ces deux troubles répond aux mêmes critères diagnostiques dans la nosographie actuelle et est le plus souvent la porte d'entrée dans le soin psychiatrique. La recherche en neurosciences permet d'explorer les mécanismes physiopathologiques de ces troubles. A terme, ces connaissances pourraient permettre d'identifier des biomarqueurs et aider le clinicien dans sa démarche diagnostique et sa prise de décision. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail. La première étude est une étude de neuro-imagerie fonctionnelle qui a comparé l'activité du striatum ventral pendant un paradigme d'activation d'anticipation de récompense monétaire, entre trois groupes : des patients euthymiques avec un diagnostic de trouble dépressif caractérisé ou de trouble bipolaire de type II et des sujets sains. La deuxième étude est une étude de faisabilité sur l'exploration du striatum ventral et du cortex cingulaire antérieur à la ¹H MRS dans les mêmes populations. La première étude apporte des renseignements sur l'activation cérébrale, la deuxième sur la nature de l'activité, excitatrice ou inhibitrice et l'intégrité du tissu cérébral.

MOTS-CLEFS :

Trouble dépressif caractérisé, Trouble bipolaire de type II, Euthymie, Circuit de la récompense, Striatum ventral, Noyau Accumbens, Cortex cingulaire antérieur, RDoC, IRMf, Paradigme d'anticipation de récompense monétaire, ¹H-MRS, Biomarqueur.

JURY :

Président : Pr. Pierre-Michel Llorca

Membres : Pr. F. Durif, Pr. I. Jalenques, Pr. G. Brousse, Dr. L Samalin

Date de soutenance : 23 Octobre 2018

Adresse :