



HAL
open science

Naissance par césarienne et sévérité du trouble bipolaire : résultats de la base de données multicentrique FACE-BD

Yann Beauquel

► To cite this version:

Yann Beauquel. Naissance par césarienne et sévérité du trouble bipolaire : résultats de la base de données multicentrique FACE-BD. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02879207

HAL Id: dumas-02879207

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02879207>

Submitted on 23 Jun 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Yann BEAUQUEL

Le 21 octobre 2019

**NAISSANCE PAR CESARIENNE ET SEVERITE DU TROUBLE
BIPOLAIRE : RESULTATS DE LA BASE DE DONNEES
MULTICENTRIQUE FACE-BD**

Directeur de thèse : Professeur Jorge Lopez-Castroman

Co-Directeur de thèse : Docteur Ismaël Conéjéro

JURY

Président : Professeur LOPEZ-CASTROMAN Jorge

Assesseurs : Professeur CAPDEVIELLE Delphine

Docteur OLIE Emilie

Docteur CONEJERO Ismaël

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Yann BEAUQUEL

Le 21 octobre 2019

**NAISSANCE PAR CESARIENNE ET SEVERITE DU TROUBLE
BIPOLAIRE : RESULTATS DE LA BASE DE DONNEES
MULTICENTRIQUE FACE-BD**

Directeur de thèse : Professeur Jorge Lopez-Castroman

Co-Directeur de thèse : Docteur Ismaël Conéjéro

JURY

Président : Professeur LOPEZ-CASTROMAN Jorge

Assesseurs : Professeur CAPDEVIELLE Delphine

Docteur OLIE Emilie

Docteur CONEJERO Ismaël

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019
PERSONNEL ENSEIGNANT**

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude J
AFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean

MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène S
ANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
 BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
 CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
 CAMU William-Neurologie
 CANOVAS François-Anatomie
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
 CORBEAU Pierre-Immunologie
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
 DE VOS John – Cytologie et histologie
 DROUPY Stéphane -Urologie
 DUCROS Anne-Neurologie
 GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
 HAYOT Maurice - Physiologie
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire
 LABAUGE Pierre- Neurologie
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
 LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
 LECLERCQ Florence-Cardiologie
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
 LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
 MATECKI Stéfan -Physiologie
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
 MOREL Jacques - Rhumatologie
 MORIN Denis-Pédiatrie
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
 PRUDHOMME Michel - Anatomie
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
 TOUITOU Isabelle-Génétique
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^{ème} classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
 CAPTIER Guillaume-Anatomie
 CAYLA Guillaume-Cardiologie
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie
 DORANDEU Anne-Médecine légale -
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
 FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie

FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÉ Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie

DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation

DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie

GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire

GOUZI Farès-Physiologie

HERRERO Astrid – Chirurgie générale

JEZIORSKI Éric-Pédiatrie

KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales

MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie

SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{re} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Monsieur le Professeur Lopez-Castroman

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir dirigé mon travail de thèse. J'ai apprécié travailler à tes côtés à l'UEMP de Nîmes. Tu es pour moi un modèle d'empathie et de bienveillance.

Madame la Professeure Capdevielle

Je vous suis très reconnaissant de prendre part à mon jury et pour votre accueil au SUPA de La Colombière. J'y ai beaucoup appris et notamment sur le trouble schizophrénique.

Madame la Docteur Olié

Je vous remercie de vous joindre à ce jury et pour votre précieuse contribution à cette étude. J'ai apprécié vos enseignements en cours de D.E.S.

Monsieur le Docteur Conéjéro

Je te suis reconnaissant de m'avoir proposé ce projet d'étude et je te remercie pour ton encadrement, ta patience et ta gentillesse tout au long de ce travail de thèse. Tu m'as transmis le goût de la Recherche.

Merci aux psychiatres, psychologues, infirmières et infirmiers que j'ai eu la chance de rencontrer et qui m'ont transmis une partie de leur expertise et de leur expérience au cours de ces quatre années d'internat :

Géraldine, tu as guidé mes premiers pas dans cette spécialité, dans une atmosphère toujours sereine. Comment mieux mettre à profit une pause au travail qu'en pratiquant un peu de yoga ? Merci à toi et à toute l'équipe du CMP de la rue Hoche.

Sabrina, merci pour tes enseignements, ta confiance, ton humour. L'UTT restera l'un de mes meilleurs souvenirs de l'internat, en grande partie grâce à toi.

Fabrice et Cécile, avec vous j'ai développé pragmatisme, capacités d'adaptation et sens des priorités. Merci d'avoir partagé votre expérience avec moi durant ces six mois à l'UEMP.

Clarence, merci de m'avoir transmis avec efficience les bases de la pédopsychiatrie. Beaucoup de familles ont pu bénéficier de ce que j'ai appris à ton contact et lors de tes groupes Barkley.

Nathalie, merci de m'avoir accueilli un an à Saint Eloi. Tu as presque réussi à faire de moi un pédopsychiatre et un auteur publié, en plus de me faire passer à la télévision. Je suis admiratif de ton travail. Et merci à l'équipe de l'UPP pour votre accompagnement dans la pratique délicate de l'ACT avec un groupe d'adolescents.

Jérôme, j'ai apprécié de travailler à tes cotés en électroconvulsivothérapie et découvrir un peu plus la rTMS. Merci à toute l'équipe de l'USC pour votre professionnalisme et votre douceur.

Marilyn, Amélia, Hélène, William, Jean-Pierre, merci pour votre accueil à Montarnaud et vos enseignements relatifs à la pratique de la psychiatrie de la personne âgée et de la médecine libérale.

Merci à mes amis psychiatres, pour les (très) bons moments avec et sans la blouse :

Ali, Benjamin, Bruno, Carole, Charlotte, Clara, Clémentine E, Clémentine H, Chrys, Dimitri, Edith, Estelle, Jacques, Jean, Julie, Loïc, Lucile, Manon, Manu, Marine, Mathilde, Olivier, Prunelle, RGD

Merci aux amis de longue date, pour votre présence depuis toutes ces années :

Audrey, Dérick, Floriane, Grégoire, Léo, Mathieu, Pierre-Louis, Thomas.

Merci aux copains de l'internat de Carémeau, pour les rires :

Baptiste, Flavien, Simon

Merci aux Nîmois pour les pâtés, la brandade et les barbecues :

Cyrielle, Fabien, Jo, Melvin, Nolwenn, Pierre, Sandie, Virginie

Merci à **Nicole** et **Laurent**, pour votre gentillesse et votre générosité.

Merci à ma famille, mère, père, frère et soeur, aimants et souteneurs, malgré mes plaintes chroniques depuis mes premiers pas à la faculté de médecine de Nancy en 2008.

Merci à **Laure**, pour ton soutien indéfectible, ton dynamisme et ton optimisme.

... et à tous ceux que j'ai oubliés.

Table des matières

1 Introduction	13
1.1 Le trouble bipolaire est un enjeu majeur de santé publique	13
1.1.1 Définition du trouble bipolaire	13
1.1.2 Prévalence du trouble bipolaire	13
1.1.3 Mortalité et risque suicidaire liés au trouble bipolaire	14
1.1.4 Les facteurs de risque de suicide dans le trouble bipolaire	14
1.1.4.1 La présence d'idées suicidaires	14
1.1.4.2 Les antécédents familiaux et personnels de tentative de suicide	15
1.1.4.3 La précocité du trouble	15
1.1.4.4 Le type de trouble et d'épisode	16
1.1.4.5 La présence de comorbidités	16
1.1.4.6 L'adversité dans l'enfance	17
1.1.4.7 Le genre	18
1.1.5 Autres critères de sévérité indépendants du risque suicidaire	18
1.2 Pathogénie du trouble bipolaire et facteurs environnementaux	19
1.2.1 Les facteurs génétiques	19
1.2.2 Un trouble neurodéveloppemental	20
1.2.3 Anomalies constatées en neuro-imagerie	20
1.2.4 Les neurotransmetteurs	20
1.2.5 Le rythme circadien	21
1.2.6 L'inflammation et le microbiote intestinal	21
1.2.7 Les facteurs neuro-trophiques	21
1.2.8 Les facteurs de risques environnementaux	22
1.2.8.1 Un lien commun : le système immunitaire	22
1.2.8.2 Naissance prématurée et césarienne programmée	23
1.3 Les liens entre césarienne, microbiote intestinal et trouble bipolaire	24
1.3.1 La césarienne modifie la composition du microbiote intestinal et la maturation du système immunitaire	24
1.3.2 L'axe intestin-cerveau et l'étude du microbiote chez les patients bipolaires	25
1.3.2.1 Le microbiote intestinal humain	25
1.3.2.2 La dysbiose	26
1.3.2.3 L'axe intestin-cerveau	26
1.3.2.4 Microbiote intestinal et trouble bipolaire	27
1.4 Hypothèse et objectifs de notre étude	29

2 Méthodes	30
2.1 Type d'étude et base de données FACE-BD	30
2.2 Population	30
2.3 Données collectées	31
2.4 Analyses statistiques	32
3 Résultats	32
3.1 Diagramme de flux	32
3.2 Statistiques descriptives de l'échantillon	33
3.3 Analyses comparatives	34
3.3.1 Mode de naissance et conduites suicidaires	34
3.3.2 Mode de naissance et autres critères indépendants de sévérité du trouble bipolaire	35
4 Discussion	48
4.1 Principaux résultats et leurs implications	48
4.2 Originalité et forces de l'étude	50
4.3 Limites de l'étude	51
4.4 Conclusion et perspectives	52
BIBLIOGRAPHIE	53

1 Introduction

1.1 Le trouble bipolaire est un enjeu majeur de santé publique

1.1.1 Définition du trouble bipolaire

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble psychiatrique chronique qui concerne environ un pour cent de la population mondiale, quels que soient la nationalité, l'origine ethnique et le niveau socio-économique.^{1,2} Il s'agit d'un trouble de l'humeur récurrent, qui est caractérisé par des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (nommées manie ou hypomanie selon l'intensité), et des épisodes de baisse de l'humeur et de l'énergie (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. Ces épisodes peuvent être accompagnés de symptômes psychotiques.

Selon la classification DSM-5, les troubles bipolaires sont catégorisés en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II et trouble bipolaire non spécifié (NS).³ Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte tandis que le trouble bipolaire de type II est caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie.

Le trouble bipolaire doit être considéré comme un trouble récurrent, 90% des patients présentant de nouveaux épisodes. La première récurrence survient le plus souvent au cours des deux premières années suivant l'épisode initial.⁴ Les récurrences sont majoritairement dépressives (70 % des cas), avec un ratio de 2,5 épisodes dépressifs pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte.⁵ La durée moyenne d'un épisode varie entre 4 et 13 mois, avec des épisodes maniaques généralement plus courts que les épisodes dépressifs.⁴

1.1.2 Prévalence du trouble bipolaire

Une enquête internationale sur la santé mentale menée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) révèle que la prévalence du trouble bipolaire est homogène parmi les différentes cultures et groupes ethniques, avec une prévalence vie-entière de 0,6% pour le trouble bipolaire de type 1, de 0,4% pour le type 2, de 1,4% pour les formes sub-syndromiques non spécifiées (NS) et 2,4% pour l'ensemble du spectre des troubles bipolaires.⁶

Le trouble bipolaire de type 1 atteint de manière égale les hommes et les femmes, tandis que le type 2 est plus fréquemment diagnostiqué chez la femme.^{7,8} Le trouble bipolaire apparaît chez l'adulte jeune avec un âge de début entre 17 et 40 ans. L'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire 1, 20 ans pour le type 2 et 22 ans pour les formes sub-syndromiques.⁶ Pour le dépistage, la population considérée comme étant à risque a entre 15 et 25 ans.⁹

1.1.3 Mortalité et risque suicidaire liés au trouble bipolaire

Les patients souffrant de trouble bipolaire ont une baisse significative de l'espérance de vie et un taux de mortalité 2 à 3 fois supérieur au taux de mortalité de la population générale. Cette surmortalité est principalement liée au risque suicidaire, aux pathologies cardio-vasculaires et aux accidents mais aussi à l'aggravation du pronostic des pathologies comorbides.⁹⁻¹¹

Le risque de décès par suicide chez les patients bipolaires est environ quinze fois plus élevé que dans la population générale.⁵ C'est le trouble psychiatrique qui conduit le plus fréquemment aux tentatives de suicide. Selon les études, 25 à 60 % des patients bipolaires feront au moins une tentative de suicide dans leur vie et 15 à 20 % des patients bipolaires décéderont par suicide.^{5,12,13} Cela représente environ 1500 morts par an en France.¹⁴

1.1.4 Les facteurs de risque de suicide dans le trouble bipolaire

La présence de comportements suicidaires est un des principaux critères de gravité du trouble bipolaire. De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risque de passage à l'acte suicidaire dans cette population.

1.1.4.1 La présence d'idées suicidaires

La présence d'une idéation suicidaire est un facteur de risque important de tentative de suicide, l'intensité de l'idéation suicidaire étant corrélée à un risque plus important de passage à l'acte chez les patients bipolaires.¹⁵⁻¹⁷ La prévalence des idées suicidaires dans le trouble bipolaire varie entre 14 et 59% selon les études et les facteurs de risques d'idéation suicidaire sont la dépression sévère, la présence de symptômes psychotiques, un antécédent de tentative de suicide, l'abus ou la dépendance à l'alcool, et un âge de début précoce du TB.^{18,19}

1.1.4.2 Les antécédents familiaux et personnels de tentative de suicide

Il a été montré que l'existence d'un antécédent de tentative de suicide est un facteur de risque de suicide particulièrement important pour les patients bipolaires.^{20,21} En effet, une première tentative de suicide multiplie par 37 le risque de suicide abouti chez les patients bipolaires.⁵

Un autre facteur de risque de suicide majeur est la présence d'un antécédent familial de suicide.²²⁻²⁴ Une revue systématique de la littérature comprenant 23 études montre que l'existence d'un antécédent familial de suicide est associé significativement à la présence de tentatives de suicide chez les patients bipolaires (odds ratio de 1,71).²² Dans une étude rétrospective concernant 648 patients bipolaires, les patients suicidants avaient plus d'antécédents familiaux de suicide que les patients n'ayant jamais fait de tentative (44% vs 32%, $p=0.002$).²³

Cependant, l'association familiale des comportements suicidaires restait significative après contrôle de l'effet des antécédents psychiatriques familiaux, ce qui suggère une prédisposition génétique au suicide, indépendante et différente de la prédisposition au trouble bipolaire et aux autres antécédents psychiatriques.^{16,25,26} Enfin, les facteurs génétiques des conduites suicidaires sont également mis en évidence dans des études portant sur des jumeaux, des familles, et des patients adoptés.^{27,28}

1.1.4.3 La précocité du trouble

En ce qui concerne les caractéristiques du TB associées au suicide, un âge précoce au début du trouble a été identifié comme un facteur de risque de tentative de suicide.²² Cette donnée n'est pas négligeable puisque pour un quart des patients bipolaires le trouble débute avant 17 ans.²⁹ Dans l'étude STEP-BD de Perlis *et al.* (2004), il y avait des différences statistiquement significatives entre les prévalences des tentatives de suicide vie-entière selon l'âge au début du trouble : 48,8% pour un début avant 13 ans, 37% pour un début entre 13 et 18 ans, 24,6% pour un début après 18 ans. Un début du trouble très précoce, avant 13 ans, accroît le risque de suicide d'un facteur 2,8.³⁰ Dans une étude suédoise réalisée par Osby *et al.*, l'âge précoce de début du trouble (avant 18 ans) était également positivement corrélé au risque suicidaire. Enfin, le risque suicidaire est plus élevé chez les mineurs, en particulier l'année suivant le diagnostic.³¹

1.1.4.4 Le type de trouble et d'épisode

Toujours dans l'étude des caractéristiques du TB associées au suicide, le risque suicidaire est plus élevé chez les bipolaires de type II que chez les sujets bipolaires de type I.³²⁻³⁴ Les épisodes dépressifs et mixtes sont à risque suicidaire majeur : les patients bipolaires passent à l'acte suicidaire essentiellement pendant un épisode dépressif sévère, qu'il soit pur ou avec éléments de mixité (78–89%), moins fréquemment pendant des épisodes de manie dysphorique (11–20%), et très rarement lors d'épisodes de manie euphorique ou d'euthymie (0–7%).^{29,35-39}

D'autres études ont montré que les sujets bipolaires ayant des antécédents de tentative de suicide présentaient deux fois plus d'épisodes dépressifs et mixtes que les patients bipolaires n'ayant pas d'antécédent de tentative de suicide, et les antécédents personnels de dépression sévère étaient hautement prédictifs de conduites suicidaires.^{40,41}

Dans une étude de Baldessarini *et al.*, 26 à 55% des patients en état maniaque avec éléments de mixité (dysphorie) présentaient une idéation suicidaire, quand cela ne concernait que 2 à 7% des état maniaques purs.³⁵

Le trouble bipolaire avec cycles rapides (défini par la présence d'au moins quatre épisodes par an), est un facteur de risque de tentative de suicide qui a été identifié dans la plupart des études, avec un risque de passage à l'acte estimé à 36-57% des patients atteints de trouble bipolaire à cycle rapide.^{23,42-45} De plus, l'évolution d'un trouble bipolaire à cycles rapides est associée à des tentatives de suicides à plus forte intention de mourir et à plus grande létalité comparé aux bipolaires ne présentant pas de cycle rapide.⁴⁶

Enfin, une étude menée par Chaudhury *et al.* (2007) a trouvé qu'un premier épisode à polarité dépressive était associé à un risque 8 fois plus élevé de tentative de suicide.⁴⁷

1.1.4.5 La présence de comorbidités

Les comorbidités assombrissent le pronostic du trouble bipolaire et sont associées à un âge de début précoce. 65% des patients bipolaires ont au moins une co-morbidité psychiatrique, 42% en ont au moins deux, et 24% au moins trois.⁴⁸ Des comorbidités de l'axe I comme de l'axe II présentent une association significative aux tentatives de suicide.

Bien que les résultats soient parfois contradictoires, les associations les plus fortes concernent les troubles anxieux, les troubles du comportement alimentaire et les troubles liés à l'abus d'alcool.^{22, 23} Les conduites addictives, surtout présentes chez les hommes de moins de 30 ans, multiplient le risque suicidaire par 2.⁴⁹

Les patients bipolaires souffrant également d'un trouble de personnalité du cluster B présentent un risque suicidaire accru, particulièrement les personnalités histrionique, narcissique, borderline, et antisociale.^{23,50} Dans une étude comprenant 239 patients bipolaires, le trouble de personnalité borderline était plus fréquent parmi les bipolaires ayant tenté de se suicider que chez les bipolaires sans antécédent de tentative de suicide.⁵⁰

De plus, le trouble de personnalité borderline était également plus fréquent dans les tentatives de suicide violentes et était, avec la dépendance à l'alcool, la seule comorbidité présentant une association significative avec les tentatives de suicide violentes après ajustement.

De manière plus générale, le risque suicidaire serait plus important chez les patients porteurs d'une forte propension à l'impulsivité et celle-ci serait un trait fréquemment retrouvé chez les patients bipolaires, cependant le niveau de preuve est faible en raison de disparités méthodologiques entre les études et certains résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.^{51,52}

Enfin, il existe une corrélation entre la sévérité du trouble bipolaire, un indice de masse corporelle élevé et la répétition des tentatives de suicide.⁵³

1.1.4.6 L'adversité dans l'enfance

Les événements négatifs au cours de la vie (comme les situations de stress chronique, les abus, négligences, et les stress psychosociaux aigus) sont, en l'absence de support social, liés au risque suicidaire dans le trouble bipolaire, surtout si ces événements négatifs ont lieu dans l'enfance.^{22,23,39} La maltraitance physique et sexuelle et d'autres formes de stress intense vécus à un stade précoce du neuro-développement sont des facteurs de risques identifiés de tentatives de suicide dans le trouble bipolaire.^{16,23,44}

1.1.4.7 Le genre

Le nombre de tentatives de suicide est deux fois plus important chez les femmes atteintes de TB, mais il existe une plus grande létalité des tentatives de suicide chez les hommes puisque ceux-ci ont un risque 4 fois plus élevé de suicide abouti.²⁹ Selon une étude de Black *et al.*, le risque suicidaire est plus important chez l'homme bipolaire que chez la femme.⁵⁴ Cependant il existe de nombreuses études aux résultats contradictoires, et de manière générale, la différence entre les deux sexes concernant le risque suicidaire semble moins marquée dans le trouble bipolaire que dans la population générale ou la dépression unipolaire.^{22,41,55,56}

Après examen des facteurs de risque de suicide, il est possible d'établir un profil de sujets bipolaires à risque suicidaire élevé : ce sont des sujets ayant des antécédents familiaux et personnels de tentatives de suicide, des antécédents personnels d'épisodes dépressifs multiples ou mixtes, un trouble bipolaire de début précoce ou de type II, des comorbidités en particulier l'abus et la dépendance à l'alcool, et des antécédents de stress psychosociaux durant l'enfance et l'adolescence.

1.1.5 Autres critères de sévérité indépendants du risque suicidaire

La sévérité du trouble bipolaire n'est pas liée qu'à la mortalité prématurée et au risque suicidaire. La morbidité doit être prise en compte car il est estimé que les épisodes thymiques représentent en moyenne vingt pour cent de la vie des patients. Le trouble bipolaire entraîne une détérioration des fonctions cognitives y compris lors des périodes d'euthymie (de stabilité de l'humeur) ainsi qu'une baisse du niveau de fonctionnement global, social, professionnel et de la qualité de vie. Il représente l'une des premières causes d'incapacité chez les jeunes adultes et a été classé parmi les dix pathologies les plus invalidantes par l'organisation mondiale de la santé (OMS).^{57,58,59} Le diagnostic étant principalement posé à l'âge adulte, il atteint donc une partie de la population active et représente un coût élevé pour la société.⁶⁰

Parmi les critères de sévérité indépendants du risque suicidaire, on retrouve le nombre et la fréquence des épisodes thymiques, mais aussi l'intensité des symptômes cliniques et la présence de caractéristiques psychotiques car ils peuvent entraîner un nombre et des temps d'hospitalisation plus longs et un recours à des traitements médicamenteux plus lourds. Par ailleurs, un âge de début précoce du trouble bipolaire est associé à un retard au diagnostic et à l'accès au traitement adéquat, à plus d'anxiété et de troubles liés à l'usage de substances, et

donc à un moins bon pronostic au long terme.^{30,61} Les épisodes maniaques entraînent des troubles psycho-comportementaux (désinhibition, irritabilité, impulsivité, altération du jugement) qui peuvent avoir des conséquences médico-légales et financières graves en dehors du risque suicidaire (conduites à risque, accidents). Selon plusieurs auteurs, la nature du premier épisode permet de prédire dans une certaine mesure l'évolution du trouble et la polarité des épisodes futurs. Ainsi, un patient souffrant d'un premier épisode dépressif serait plus à risque d'évoluer en trouble bipolaire de type 2, de passer plus de temps en état dépressif au cours de la vie et de moins répondre au traitement thymorégulateur à long terme tandis qu'un premier épisode maniaque est associé à davantage d'épisodes maniaques au cours de l'évolution du trouble.^{62,63} Enfin dans l'étude de Serra *et al.*, (2017) les patients bipolaires de type 2 passaient 42% plus de temps en épisode thymique (plus d'épisodes dépressifs et épisodes plus longs) que les patients bipolaires de type 1 ce qui représente un excès de morbidité non négligeable.⁶⁴

1.2 Pathogénie du trouble bipolaire et facteurs environnementaux

Les connaissances à propos de la pathogénie du trouble bipolaire ont beaucoup progressé au cours des dernières décennies, cependant les mécanismes impliqués sont multiples et de toute évidence encore insuffisamment étudiés et compris. Les hypothèses qui prévalent à l'heure actuelle impliquent les facteurs génétiques et environnementaux, l'inflammation chronique, le stress oxydatif, les déséquilibres de la transmission sérotoninergique et dopaminergique, l'insuffisance de sécrétion de facteurs neuro-trophiques, et les anomalies neuro-endocrines.⁶⁵ Récemment, l'implication d'anomalies du microbiote intestinal a été évoquée.

1.2.1 Les facteurs génétiques

Il est désormais établi qu'il existe une composante génétique à la constitution du trouble bipolaire. Si l'un des deux parents souffre d'un TB, le risque que l'un des enfants en soit atteint est estimé à 20% et si les deux parents sont atteints ce risque s'élève à 50-60%.⁶⁶ Bien que l'hérédité soit très forte, le modèle stress-diathèse (ou stress-vulnérabilité), dans lequel gènes et environnement interagissent, semble être plus adéquat pour expliquer l'émergence du trouble chez un individu.⁶⁵ La vulnérabilité au trouble bipolaire est sous-tendue par de nombreux gènes et plusieurs allèles impliqués ont été mis en évidence, constituant un « risque

polygénique » de développer un TB. Certains de ces gènes sont communs avec le trouble schizophrénique.⁶⁷

1.2.2 Un trouble neurodéveloppemental

De nombreuses données suggèrent que le TB est un trouble neuro-développemental associé à des anomalies neurophysiologiques d'aggravation progressive.⁶⁸ Les traumatismes psychologiques et d'autres facteurs environnementaux vécus à la naissance, durant l'enfance et l'adolescence sont étudiés à la fois comme facteur de vulnérabilité (en interaction avec les facteurs génétiques) et comme facteur influençant l'évolution de la maladie : propension à la rechute, degré de réponse aux traitements, présence de symptômes psychotiques.⁶⁹⁻⁷¹

1.2.3 Anomalies constatées en neuro-imagerie

Les données obtenues en neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle suggèrent d'autres mécanismes physiopathologiques impliqués dans le TB. Deux méta-analyses concluent à l'existence d'anomalies de la substance grise au niveau de régions corticales impliquées dans la régulation des émotions, ainsi qu'à des hyper-activations présentes dans les régions limbiques ventrales, elles aussi impliquées dans la régulation des émotions.⁷² Des anomalies concernant le volume de l'amygdale, de l'hippocampe et du gyrus temporal supérieur ont également été rapportées.^{73, 74}

1.2.4 Les neurotransmetteurs

Il était auparavant considéré que les troubles de l'humeur étaient une conséquence de déséquilibres au sein des systèmes de neurotransmetteurs mono-aminergiques (comme les systèmes noradrénergique, sérotoninergique, dopaminergique). Malgré des preuves montrant que ces systèmes sont susceptibles de jouer un rôle, à ce jour aucun déséquilibre n'a été précisément décrit avec un niveau de preuve suffisant.⁶⁵ Des données issues de l'imagerie cérébrale et de la pharmacologie permettent à certains auteurs de formuler l'hypothèse d'anomalies perturbant l'homéostasie entre les transporteurs et les récepteurs de la dopamine au niveau cérébral.

1.2.5 Le rythme circadien

Des données cliniques, biologiques et physiologiques établissent l'existence d'anomalies des rythmes circadiens chez les patients bipolaires euthymiques.⁷⁵ Il s'agit d'anomalies qualitatives et quantitatives du sommeil, de la sécrétion de la mélatonine ou du cortisol et d'irrégularités du cycle veille-sommeil.^{76,77} La contribution des anomalies circadiennes à la pathogénie des TB est corroborée par les études génétiques qui ont impliqué des gènes circadiens (CLOCK, TIMELESS, RORA, GSK3B).⁷⁸

1.2.6 L'inflammation et le microbiote intestinal

Concernant les anomalies immuno-inflammatoires, les données collectées concernent des taux élevés de cytokines circulantes (en particulier l'interleukine 6 et la protéine C réactive) au cours des épisodes dépressifs et maniaques.⁷⁹ Il existe également des arguments indiquant la persistance de ces anomalies immuno-inflammatoires en dehors des épisodes majeurs. Certains mécanismes impliquant le stress oxydatif ou certaines cytokines neurotoxiques seraient liés aux déficits cognitifs associés aux TB. Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHS), l'axe de réponse au stress, et l'hypercortisolémie rapportés dans le TB pourraient être la conséquence de déséquilibres de production de cytokines pro et anti-inflammatoires, déséquilibres pouvant être induits par une altération de la composition du microbiote intestinal et une perméabilité anormale de la barrière intestinale.^{80, 81}

1.2.7 Les facteurs neuro-trophiques

Il existe des données soulignant l'importance des facteurs neuro-trophiques dans la régulation de l'humeur et des fonctions cognitives.⁸²⁻⁸⁴ Des molécules comme le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) jouent un rôle essentiel dans la croissance et la différenciation des neurones et la formation des synapses, or il a été montré que l'exposition au stress diminue l'expression du BDNF. L'étude post mortem de cerveaux de patients bipolaires a montré la présence d'une dégénérescence anormale des épines dendritiques.⁸⁵

1.2.8 Les facteurs de risques environnementaux

Les études visant à identifier les facteurs de risques environnementaux (non-génétiques) de développer un trouble bipolaire sont pour le moment relativement peu nombreuses, présentent des résultats parfois contradictoires avec un niveau de preuve encore insuffisant.

Bortolato *et al.* (2017) ont publié une « umbrella review » comprenant 9 revues systématiques et 7 méta-analyses étudiant les facteurs de risque environnementaux de développer un TB. Parmi les 51 facteurs de risque évalués, seul le syndrome de l'intestin irritable (SII) présentait un niveau de preuve convaincant (de classe I, avec un odds ratio de 2.48 (95% CI=2.35–2.61; $P<.001$)). L'adversité au cours de l'enfance avait un niveau de preuve de classe II, l'obésité et l'asthme un niveau de preuve de classe III. La séropositivité à *toxoplasma gondii* et un antécédent de traumatisme crânien ont été également identifiés comme facteurs de risque de faible niveau de preuve.⁸⁶

1.2.8.1 Un lien commun : le système immunitaire

Les associations retrouvées entre le TB et le SII, l'asthme et l'obésité, pourraient être dues en partie à des facteurs environnementaux et des mécanismes pathogéniques communs à ces différentes affections. En effet, l'inflammation périphérique observée chez les individus souffrant de SII pourrait participer à la neuro-inflammation, qui est un mécanisme pathologique suspecté dans le trouble bipolaire.^{87,88} La plus forte prévalence de TB chez les patients obèses pourrait également s'expliquer par des mécanismes pathologiques communs tels que des dérégulations immunitaires et des anomalies du rythme circadien.^{89,90} Une étude prospective de 2016 a suggéré que l'asthme et d'autres maladies atopiques augmenteraient le risque de trouble bipolaire, possiblement par le biais de mécanismes impliquant encore une fois le système immunitaire et l'inflammation.⁹¹ Il paraît biologiquement plausible que des pathogènes présents durant la période périnatale (comme *toxoplasma gondii* ou le virus de la grippe) puissent activer le système immunitaire, qui modifierait à son tour la croissance et la survie des neurones et perturberait ainsi le neuro-développement.^{92, 93}

1.2.8.2 Naissance prématurée et césarienne programmée

L'étude des facteurs environnementaux susceptibles de modifier le neurodéveloppement et aggravant le risque de développer un TB, révèle des données intéressantes concernant les antécédents périnataux, tels que la naissance prématurée et le mode de naissance par césarienne programmée.

En effet, la naissance prématurée serait un facteur de risque de développer un TB d'après une revue systématique d'études longitudinales de Marangoni *et al.*⁹⁴ La naissance avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) multiplierait par 7 le risque de TB, et par un facteur 3 en cas de naissance entre 32 et 36 SA.⁹⁵

Chudal *et al.* ont mis en évidence en 2014 une association significative entre la césarienne programmée et un risque 2,5 fois plus élevé de développer un trouble bipolaire.⁹⁶ Deux ans plus tard, Neill *et al.* ont également trouvé un risque plus élevé de TB chez les enfants nés de césarienne programmée, association qui n'était pas significative dans le cas des césariennes d'urgences.⁹⁷ Les autres facteurs périnataux étudiés (score d'Apgar, type de présentation et de grossesse, existence d'un saignement intra-utérin, nécessité de déclenchement du travail) n'ont pas montré d'association significative avec le trouble bipolaire.

Ainsi, il existe une association entre la césarienne programmée et le trouble bipolaire mais aussi des associations entre le TB et le SII, l'asthme et l'obésité, or ces pathologies sont également retrouvées plus fréquemment chez les personnes nées par césarienne. Comme nous l'avons expliqué, le système immunitaire et l'inflammation semblent jouer un rôle important dans la pathogénie de ces maladies. De plus en plus d'études s'intéressent à l'importance du microbiote intestinal dans la constitution et la régulation du système immunitaire, et de son rôle dans la pathogénie des troubles neuro-psychiatriques, or il est désormais bien établi que la césarienne perturbe la constitution du microbiote intestinal au cours des premières années de vie.

1.3 Les liens entre césarienne, microbiote intestinal et trouble bipolaire

1.3.1 La césarienne modifie la composition du microbiote intestinal et la maturation du système immunitaire

Les enfants nés par césarienne ont une plus forte prévalence de maladies atopiques (comme la dermatite atopique et l'asthme⁹⁸⁻¹⁰⁰), de diabète de type 1, d'obésité et de syndrome de l'intestin irritable, possiblement en conséquence d'une exposition moindre à la flore maternelle pendant la naissance.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ En effet, le tube digestif des nouveau-nés, initialement stérile, est immédiatement colonisé après la naissance. Les enfants nés par voie vaginale sont colonisés par des micro-organismes provenant majoritairement du tractus génital de leur mère¹⁰⁵ tandis que ceux nés par césarienne sont colonisés par une flore environnementale (au contact de la peau de leur mère, et du mamelon en cas d'allaitement).¹⁰⁶ Or cette première colonisation de l'intestin est aujourd'hui considérée comme une exposition immunologique majeure vécue par le nouveau-né, qui va directement influencer la maturation de son système immunitaire.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

De plus, il a été montré que la naissance par voie basse est associée à une plus forte sécrétion de différentes cytokines et de leurs récepteurs impliquées dans l'immunité néonatale¹¹⁰, et il est désormais clair que la césarienne est responsable d'une altération et d'un retard de constitution du microbiote intestinal.¹¹¹ Gronlund *et al.* ont montré que la césarienne était responsable d'un retard de colonisation par des Lactobacilles et Bifidobactéries de 3 à 10 mois respectivement.¹⁰⁶ D'après Biasucci *et al.*, la césarienne altère la constitution du microbiote dans les 3 premiers jours, avec peu d'effet du type d'alimentation choisi.¹¹² Huurre *et al.* ont montré qu'au premier mois de leur vie, les enfants nés par césarienne avaient globalement moins de bactéries intestinales et de Bifidobactéries.¹¹³ Une autre étude, utilisant la technique RT-PCR (Polymerase chain reaction en temps réel), a montré que les enfants nés par césarienne avaient moins de Bifidobactéries et Bacteroides, et sont plus souvent colonisés par *Clostridium difficile*.¹¹⁴ Enfin, dans l'étude de Bokulich *et al.*, les enfants nés par césarienne avaient un microbiote moins riche en bactéries, avec une diversité phylogénétique moindre que les enfants nés par voie basse et ce au cours des 2 premières années de vie.¹¹⁵

Il semblerait donc que, durant les deux premières années de vie, le microbiote intestinal soit plus dynamique et plus sensible aux perturbations provoquées par la césarienne, le type de nutrition (la consommation de lait artificiel est associée à plus d'Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides et Lactobacilles), l'utilisation d'antibiotiques (moins de Bifidobactéries et Bacteroides), l'hospitalisation et la prématurité (plus de C. difficile). Il est possible que ces perturbations, même transitoires, puissent entraîner des effets à long terme sur l'homéostasie intestinale, le développement et la santé de l'hôte.^{114, 115} En résumé, les effets notables de la césarienne sont la diminution persistante et marquée des populations de Bacteroides, et l'altération du paysage métagénomique (l'ensemble des génomes) de l'intestin au cours des premières années de la vie.

1.3.2 L'axe intestin-cerveau et l'étude du microbiote chez les patients bipolaires

1.3.2.1 Le microbiote intestinal humain

L'intestin humain contient 10 à 100 mille milliards de microbes, soit 10 fois plus que le nombre total de cellules humaines dans le corps entier et le métagénome du microbiote intestinal contient 100 fois plus de gènes que le génome humain.¹¹⁶ Comme nous l'avons montré au chapitre précédent, il se forme au cours des premières années de la vie.¹¹⁷ Les phyla prédominants au sein du tube digestif humain sont les Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobactéries, Actinobactéries, Fusobactéries et Cyanobactéries.¹¹⁶ Ces microorganismes sont essentiels au maintien de la santé de l'hôte car ils participent à de multiples fonctions physiologiques tels que la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le rôle de barrière à la colonisation par des micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal, et les interactions avec les cellules épithéliales du tube digestif.¹¹⁸ Au niveau métabolique, ils participent à l'absorption et la distribution des nutriments et des médicaments, à la synthèse des vitamines K, B8 et B12, à la transformation d'aliments non absorbés par la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC).¹¹⁹ Au niveau immunitaire, les microorganismes permettent l'inhibition de la croissance d'agents pathogènes, la constitution et le maintien de l'intégrité de la barrière immunitaire intestinale et muqueuse (avec la production d'immunoglobulines A et de cytokines pro-inflammatoires), et participent à la régulation de la perméabilité intestinale.^{120,121} Le microbiote intestinal

intervient aussi dans le développement des ganglions mésentériques.¹²² A l'état normal, il s'agit donc d'une relation mutuellement bénéfique entre l'hôte et les micro-organismes constituant le microbiote intestinal.^{123, 124}

1.3.2.2 La dysbiose

Le terme « dysbiose » désigne une anomalie de la composition du microbiote qui entraîne une rupture de la symbiose avec l'hôte et est associé à un état pathologique. Il existe trois types de mécanismes de dysbiose : l'excès de pathobiontes (membre opportuniste normalement sous dominant de la flore commensale, comme par exemple lors d'une colite à *Clostridium difficile*¹¹⁸), le nombre insuffisant de micro-organismes bénéfiques (une baisse du nombre de Firmicutes serait impliquée dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)¹²⁵), et enfin la fragilité de l'équilibre du microbiote par restriction de sa richesse en biodiversité (présent dans l'obésité et les MICI).

1.3.2.3 L'axe intestin-cerveau

Depuis un peu plus d'une décennie, le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des troubles neuro-psychiatriques a attiré l'attention de nombreux chercheurs. Le cerveau et l'intestin interagissent et communiquent via ce qui est aujourd'hui communément appelé l'axe intestin-cerveau (gut-brain-axis).¹²⁶ Cet axe bidirectionnel comprend plusieurs voies : la voie neuro-anatomique (système nerveux entérique, composante parasympathique du système nerveux autonome, nerf vague), la voie immunologique et la voie neuro-endocrine (avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien).¹²⁷ Ces voies utilisent des neurotransmetteurs, des neuropeptides sécrétés par les cellules neuro-endocrines de l'épithélium intestinal, des cytokines pro et anti-inflammatoires, des métabolites issus de l'activité des germes intestinaux (acides gras à chaînes courtes, dérivés d'acides aminés) et des éléments de l'enveloppe ou de la capsule des micro-organismes (lipopolysaccharides, polysaccharides, peptidoglycanes).¹²⁸

C'est par cet axe que le microbiote intestinal peut moduler le développement et le fonctionnement cérébral.¹²⁹ Les bactéries intestinales sont responsables de la sécrétion de neurotransmetteurs comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acétylcholine, la sérotonine, la dopamine et l'histamine. Plus de 90% de la sérotonine est produite dans l'intestin, ce qui pourrait participer à la régulation de l'humeur et des émotions, par la

transmission au système nerveux central.^{130,131} Le nerf vague connecte anatomiquement le système nerveux entérique et le système nerveux central et joue un rôle majeur dans les interactions entre le microbiote intestinal et le cerveau.¹²⁷ De nombreuses études chez l'animal se sont intéressées à l'axe de réponse au stress, constitué de l'hypothalamus, l'hypophyse, et les glandes surrénales (axe « hypothalamo-hypophyso-surrénalien », HHS) et ont montré l'influence du microbiote intestinal sur la maturation et la régulation de cet axe. Par exemple, les souris axéniques (c'est à dire vierges de toute colonisation intestinale par des micro-organismes) présentaient des niveaux de corticostéronémie (hormone sécrétée par la glande surrénale sous la dépendance de l'hypophyse) moins élevés que les souris témoins suite à l'exposition à un stress environnemental.^{131,132} Il a été par ailleurs montré que le cortisol augmentait la perméabilité des barrières intestinales et hémato-encéphalique. Un stress chronique environnemental est susceptible d'affecter la composition du microbiote intestinal, d'entraîner une hyper-activation de l'axe de réponse au stress HHS et donc une sécrétion accrue de cortisol, ce qui induit une réponse pro-inflammatoire.^{133,134} Un autre mécanisme impliquant le microbiote intestinal concerne les éléments de l'enveloppe ou de la capsule des micro-organismes tels que les polysaccharides, lipopolysaccharides et peptidoglycanes, qui peuvent activer les cellules immunitaires intestinales et provoquer la production de cytokines pro-inflammatoires, qui à leur tour augmentent la perméabilité de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, les changements de constitution du microbiote intestinal ont un effet direct sur le système immunitaire, et un déséquilibre entre cytokines pro et anti-inflammatoires peut ensuite altérer le fonctionnement cérébral.¹³⁵

L'axe microbiote-intestin-cerveau est un système de communication bidirectionnel, par lequel le cerveau peut influencer la motilité intestinale, les fonctions immunitaires et sécrétoires, et inversement l'intestin peut modifier le fonctionnement cérébral et les comportements.¹³⁰⁻¹³⁶

1.3.2.4 Microbiote intestinal et trouble bipolaire

Plusieurs études se sont intéressées aux liens entre le microbiote intestinal et les troubles neuro-psychiatriques chez l'animal et chez l'homme, mais il y a encore très peu d'études s'intéressant spécifiquement au trouble bipolaire. Il s'agit d'un des domaines de recherche les plus innovants et les moins étudiés concernant les facteurs de risques environnementaux de trouble bipolaire.

D'après une revue de la littérature de 2019, l'ensemble des publications sur le sujet montre des associations entre des anomalies du microbiote intestinal chez les patients bipolaires et le stress oxydant (facteur d'inflammation et de mutagénèse), des perturbations du métabolisme lipidique, un état inflammatoire anormal, mais aussi avec le trouble bipolaire lui-même.¹³⁶ Par exemple, chez les patients bipolaires comparés à des sujets contrôles, les genres de bactéries produisant des AGCC (aux effets anti-inflammatoires) étaient présents en plus faible abondance et les genres à activité pro-inflammatoire étaient en plus forte abondance, ce qui pourrait être lié à l'inflammation chronique de bas grade retrouvée chez les patients souffrant de trouble de l'humeur.¹³⁶

En ce sens, il a été proposé que l'activation immunitaire induite par le microbiote intestinal pourrait contribuer au début du trouble bipolaire⁸⁰, hypothèse émise après l'observation que les patients souffrant d'un état maniaque avaient deux fois plus de risque que les autres patients d'avoir été traités par antibiotiques peu de temps auparavant.¹³⁷

Une étude de 2017 a comparé les caractéristiques du microbiote intestinal chez 115 patients bipolaires et 64 sujets contrôles : les patients bipolaires avaient moins de *faecalibacterium* et *ruminococcaceae* que les sujets contrôles et l'abondance de *faecalibacterium* était corrélée négativement aux symptômes anxieux et dépressifs.¹³⁸ Le genre *faecalibacterium* était aussi diminué chez les patients souffrant d'épisode dépressif majeur (unipolaire) dans une étude de Jiang *et al.*¹³⁹, or il a été montré que ce genre de bactéries a des propriétés anti-inflammatoires au niveau intestinal.

Ces résultats sont concordants avec l'étude de Painold *et al.*, qui avait également retrouvé une plus faible abondance des *ruminococcaceae* et *faecalibacterium* chez des patients bipolaires en phase dépressive comparés à des sujets contrôles, et une abondance plus importante d'actinobactéries et coriobactéries, qui sont impliquées dans le métabolisme des lipides et corrélées au taux de cholestérol. Les patients bipolaires dont les symptômes dépressifs étaient moins sévères avaient plus de *clostridiaceae* et *roseburia*, et la diversité microbienne était négativement corrélée à la durée du TB.¹⁴⁰ D'après une étude de Coello *et al.*, l'abondance de *Flavonifractor* était augmentée chez les patients bipolaires et serait corrélée au stress oxydatif et aux réactions inflammatoires.¹⁴¹ L'ensemble de ces résultats suggère qu'il existe un lien entre le microbiote intestinal et le trouble bipolaire, bien qu'il n'y ait pour le moment pas de lien de causalité démontré entre une perturbation du microbiote et un épisode dépressif ou

maniaque. Les différences constatées pourraient également être liées à des facteurs de confusion comme des co-morbidités telles que l'obésité, une maladie inflammatoire ou à l'effet des traitements prescrits.

Il existe par ailleurs des études interventionnelles aux résultats intéressants, comme celle de Hamdani *et al.*, qui ont traité efficacement en France en 2015 un état maniaque développé après une chirurgie bariatrique, en absorbant les cytokines pro-inflammatoires au niveau intestinal grâce au charbon activé. Ce rapport de cas surprenant soutient l'hypothèse qu'un dysfonctionnement au sein de l'axe intestin-cerveau pourrait être un facteur clé de l'inflammation observée chez certains patients bipolaires.^{81,142} Une étude clinique randomisée et contrôlée de 2018 a montré qu'une supplémentation en probiotiques était associée à un taux plus faible de ré-hospitalisation, sur une période de 24 mois, chez des patients sortis récemment d'une prise en charge pour un état maniaque.¹⁴³ Le rôle du microbiote intestinal dans la pathogénie des troubles de l'humeur pourrait être important et la compréhension plus fine des mécanismes impliqués pourrait ouvrir la voie à de nouvelles options thérapeutiques.

1.4 Hypothèse et objectifs de notre étude

Nous nous sommes intéressés au mode de naissance des patients bipolaires car il est désormais bien établi que la césarienne influence directement la constitution du microbiote intestinal et donc du système immunitaire du nouveau né au cours des premières années de vie. Le trouble bipolaire étant un trouble neurodéveloppemental dont l'une des voies physiopathologique est l'inflammation, nous émettons l'hypothèse que les patients bipolaires nés par césarienne présentent un risque suicidaire plus élevé et des caractéristiques cliniques plus sévères que les patients bipolaires nés par voie basse.

L'objectif principal de notre étude est de comparer la fréquence et la sévérité des conduites suicidaires chez les patients bipolaires, en fonction de leur mode de naissance par césarienne ou voie basse. Nous avons également comparé les autres caractéristiques cliniques de sévérité du TB (tels que le type de trouble, l'âge de début du trouble, le nombre d'épisodes dépressifs, maniaques, mixtes, la présence de caractéristiques psychotiques, la nature du premier épisode) chez les patients bipolaires, en fonction de leur mode de naissance.

2 Méthodes

2.1 Type d'étude et base de données FACE-BD

Notre étude épidémiologique rétrospective utilise les données de la cohorte française FondaMental Academic Centers of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD), constituée par un réseau de 10 centres experts situés à Bordeaux, Créteil, Montpellier, Grenoble, Nancy, Marseille, Paris, Versailles et Monaco. Ce réseau de centres experts des troubles bipolaires est coordonné par la fondation FondaMental et financé par les ministères français de la Recherche et de la Santé ainsi que par des subventions de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Ces centres experts ont pour objectifs d'offrir des évaluations diagnostiques systématisées et précises, et de proposer des conseils personnalisés concernant les conduites et stratégies thérapeutiques à poursuivre ou mettre en place. Les données sont collectées au sein d'un dossier médical informatique dans une application web nommée e-bipolar. Les données sont ensuite rendues anonymes et intégrées dans une base de données partagée au niveau national à des fins de recherche. Ce protocole a été approuvé au niveau éthique par le Comité de Protection des Personnes (CPP-Ile de France IX, le 18/01/2010) et au niveau sécurité des données informatisées par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

2.2 Population

Les patients porteurs de tous types de TB (type 1,2 et non spécifié) sont accueillis par les centres experts bipolaires, sans critère d'exclusion. Les patients sont adressés par leur médecin traitant ou leur psychiatre. Les centres experts n'acceptent que les patients ambulatoires et refusent les orientations d'urgence ou les patients en cours d'hospitalisation. Les évaluations diagnostiques se font au cours d'un entretien structuré et selon les critères du DSM-IV-TR. Tous les centres experts utilisent les mêmes outils d'évaluation. L'évaluation complète de chaque patient est réalisée par une équipe pluri disciplinaire qui comprend une infirmière, un psychologue clinique, un neuropsychologue, un psychiatre et un travailleur social. Les évaluations sont répétées une fois par an, mais le suivi et le traitement sont réalisés par le médecin référent (traitant ou psychiatre). Les patients bipolaires inclus ont au moins 18 ans, sans limite supérieure d'âge. Ils ont été recrutés au sein de 10 centres experts répartis sur le territoire français entre le 20/01/2009 et le 26/07/2017. Ont été exclus de cette étude les

patients dont le suivi s'est achevé en raison d'un changement de diagnostic et les patients dont les données concernant les antécédents de tentative de suicide, le sexe et le mode de naissance étaient manquantes.

2.3 Données collectées

Le diagnostic précis a été posé par un psychiatre selon les critères DSM-IV-TR lors d'un entretien utilisant la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Les caractéristiques suivantes du TB ont été recueillies : le type de trouble bipolaire (I, II ou NS), l'âge de début, la nature du premier épisode, le nombre d'épisodes dépressifs, d'épisodes mixtes, d'épisodes maniaques, d'épisodes hypomaniaques, la présence d'un antécédent vie entière, d'un épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques et/ou d'un épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques. Le trouble bipolaire était considéré de début précoce lorsqu'il était survenu à un âge inférieur ou égal à 18 ans.³⁰ Les données démographiques telles que le sexe et l'âge au moment de l'évaluation ont été récupérées, ainsi que la taille, le poids et le périmètre abdominal mesurés lors de l'examen clinique physique réalisé par une infirmière. Les patients étaient considérés en surpoids pour un indice de masse corporel supérieur ou égal à 25 kg.m⁻². Les données périnatales ont été recueillies à l'aide du carnet de santé pour minimiser le biais de mémorisation et concernaient le mode de naissance par voie basse ou césarienne, le terme à la naissance, la taille et le poids au moment de la naissance, le score d'Apgar à 1 et 5 minutes, l'hospitalisation en néonatalogie, l'âge du père et de la mère à la naissance. La prématurité était définie par une naissance à un terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhée.¹⁴⁴ Ont été recueillis également les antécédents de conduites suicidaires : antécédent d'au moins une tentative de suicide vie entière, antécédent de tentative de suicide grave non violente (par intoxication médicamenteuse ou phlébotomie, nécessitant une prise en charge en réanimation), de tentative de suicide violente (à l'aide d'un moyen particulièrement létal comme la pendaison, une arme à feu, une défenestration), le nombre de tentatives de suicide, le nombre de tentatives graves, et le nombre de tentatives violentes.

2.4 Analyses statistiques

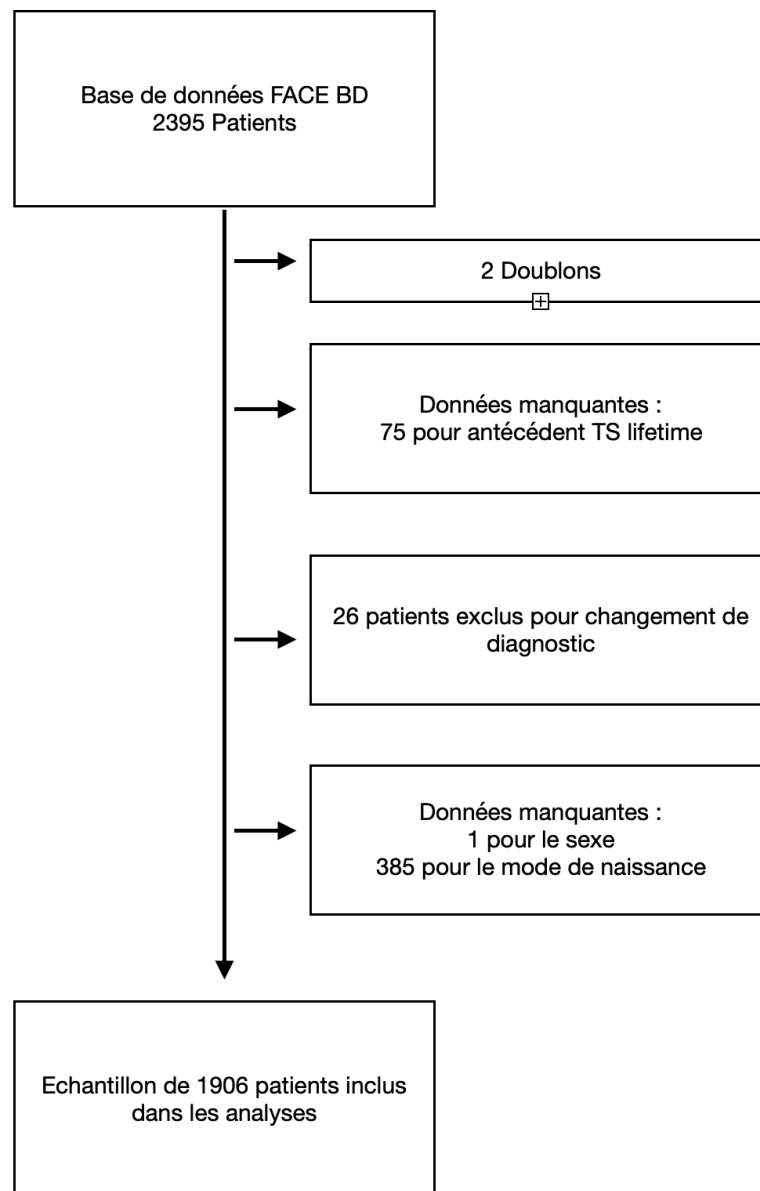
Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sont présentées sous la forme de fréquence pour les variables qualitatives, et de médiane et écart-types pour les données quantitatives. Les associations univariées entre les caractéristiques socio-démographiques, les caractéristiques du trouble bipolaire, les données périnatales, les conduites suicidaires et le mode de naissance ont été étudiées par le test du chi-deux pour les données qualitatives et le test t de Student pour les variables quantitatives. Pour explorer les relations entre mode de naissance, conduites suicidaires et caractéristiques du trouble bipolaire, nous avons réalisé une régression logistique afin d'estimer les odds-ratio et leurs intervalles de confiance à 95%, au sein d'un premier modèle multivarié (modèle 1) en ajustant sur le sexe et l'âge de début du trouble, puis avec un deuxième modèle avec ajustement sur le sexe, l'âge de début du trouble, et un antécédent d'épisode dépressif majeur au cours de la vie (modèle 2). Les analyses ont été effectuées avec un risque alpha fixé à 0,05 et le logiciel de statistique SAS (version 9.4; SAS Inc, Cary, NC)

3 Résultats

3.1 Diagramme de flux

Parmi les 2395 patients bipolaires présents dans la base de données FACE-BD, il y avait deux doublons, 75 patients pour lesquels les données concernant les antécédents de tentative de suicide au cours de la vie manquaient, 26 patients ont été exclus pour raison d'arrêt de suivi aux centres experts bipolaires suite à des changements de diagnostic. Il manquait pour un patient la donnée sexe, et enfin pour 385 patients le mode de naissance (voie basse ou césarienne) n'était pas connu. L'échantillon final était constitué de 1906 patients.

Figure 1 Diagramme de flux de l'échantillon retenu pour les analyses statistiques



3.2 Statistiques descriptives de l'échantillon

Parmi les 1906 patients bipolaires de l'échantillon, les femmes étaient en majorité (n=1183; 62,07%). L'âge médian était de 41 ans (18 ans à 84 ans). 923 patients avaient un trouble bipolaire de type 1 (48,43%), 774 patients avaient un trouble bipolaire de type 2 (40,61%), et 209 un trouble bipolaire non spécifié (10,96%). 648 patients (35,1%) avaient un trouble bipolaire de début précoce TBDP (âge inférieur ou égal à 18 ans, données manquantes pour 60 patients), et 55 patients (2,98%) un trouble bipolaire très précoce (ayant débuté avant 13 ans, données manquantes pour 60 patients). L'âge médian au premier épisode était de 21 ans (de 5 à 66 ans). La nature du premier épisode était pour 1384 patients un épisode dépressif

(75,09%), pour 408 patients une exaltation de l'humeur (22,14%), et pour 51 patients un épisode mixte (2,77%, données manquantes pour 64 patients). 1769 patients étaient nés par voie basse (92,81%) et 137 par césarienne (7,19%). 156 patients étaient nés prématurément (8,38%). 60% des patients avaient commis au moins une tentative de suicide au cours de la vie (n=1144) et le nombre médian de TS parmi les suicidants était de 2 (de 1 à 30). 31,71% des patients avaient un antécédent de TS grave non violente (n=235, données manquantes n=1165). La médiane du nombre de TS grave était de 1 (allant de 1 à 8). 19,3% (n=144) des patients avaient un antécédent de TS violente (données manquantes n=1160). (Tableau 1)

3.3 Analyses comparatives

3.3.1 Mode de naissance et conduites suicidaires

Il n'y avait pas d'association significative entre naissance par césarienne et antécédent de tentative de suicide au cours de la vie (tableau 2). Il n'y avait pas d'association significative entre césarienne et antécédent de TS violente (tableau 3). En revanche, les patients bipolaires suicidants nés par césarienne étaient moins à risque d'avoir un antécédent de TS grave non violente au cours de leur vie (tableau 4), résultat significatif après ajustement sur le type de trouble bipolaire, l'âge du père à la naissance et l'antécédent d'hospitalisation en néonatalogie (modèle 1) (OR 0.34, 95%CI [0.14-0.84] p=0.02).

Un âge de début du trouble après dix huit ans était associé à un risque de passage à l'acte suicidaire moins élevé qu'à un trouble de début très précoce (c'est à dire avant 13 ans) (tableau 2, OR 0.37, 95%CI [0.21;0.65] p<0.0001). Les hommes étaient moins à risque d'avoir commis une tentative de suicide au cours de la vie que les femmes (tableau 2, OR 0.52, 95%CI [0.43;0.64] p<0.0001), mais ils étaient plus à risque de faire des tentatives de suicide violentes que les femmes (tableau 3, OR 2.57, 95%CI [1.77;3.75] p<0.0001). Les femmes étaient plus à risque d'avoir fait plus de 2 TS dans leur vie que les hommes (tableau 5, OR 2.13, [1.47;3.03] p<0.0001). Les patients bipolaires ayant eu au moins un antécédent d'épisode dépressif étaient plus beaucoup plus à risque d'avoir réalisé au moins une tentative de suicide que les autres (tableau 2, OR 4.70 95%CI [2.12;10.4] p=0.0001) et les patients atteints d'un trouble bipolaire non spécifié étaient moins à risque de TS grave non violente que les patients bipolaires de type 1 (tableau 4, OR 0.56 95%CI [0.32;0.97] p=0.04). Enfin,

les patients bipolaires en surpoids étaient plus à risque de réaliser une tentative de suicide violente (tableau 3, OR 1.56, 95%CI [1.07;2.28] p=0.02).

3.3.2 Mode de naissance et autres critères indépendants de sévérité du trouble bipolaire

Les patients bipolaires nés par césarienne étaient plus à risque de développer un trouble bipolaire précoce (inférieur ou égal à 18 ans) que les patients nés par voie basse. Cette association restait significative après ajustement sur le sexe (tableau 6, OR 1.72, 95%CI [1.20-2.48] p=0.0003, modèle 1). En revanche, il n'y avait pas d'association significative entre le mode de naissance et le nombre d'épisodes d'exaltation de l'humeur (tableau 7), le nombre d'épisodes dépressifs majeurs (tableau 8), le nombre d'épisodes mixtes (tableau 9), le type de trouble bipolaire (tableau 10), un antécédent d'épisode avec caractéristiques psychotiques au cours de la vie (tableau 11) et la nature du premier épisode thymique (tableau 12).

Les femmes étaient plus à risque de développer un trouble bipolaire précoce que les hommes (tableau 6, OR 1.25; 95%CI [1.02;1.51] p=0.03). Les hommes étaient plus à risque d'avoir eu des symptômes psychotiques que les femmes (tableau 11, OR 1.36; 95%CI [1.12;1.66] p=0.002). Un antécédent d'EDM au cours de la vie était associé significativement au trouble bipolaire précoce (tableau 6, OR 2.01; 95%CI [1.05;3.82] p=0.03), et les patients bipolaires d'âge de début précoce étaient moins à risque d'être en surpoids (tableau 6 OR 0.69; 95%CI [0.56;0.83] p=0.0002).

Tableau 1. Description des caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon

Variable	Fréquence (%)
Sexe (Féminin)	62,07
Naissance par césarienne	7,19
Naissance prématurée	8,38
Hospitalisation en néonatalogie	7,52
Surpoids (IMC>25)	49,97
Trouble bipolaire de type 1	48,43
Trouble bipolaire de type 2	40,61
Trouble bipolaire non spécifié	10,96
Trouble de début précoce (≤ 18 ans)	35,1
Trouble de début très précoce (<13ans)	2,98
Nature du premier épisode :	
Dépression	75,09
Exaltation	22,14
Mixte	2,77
Antécédent de TS (vie entière)	39,98
Antécédent de TS grave non violente	31,71
Antécédent de TS violente	19,3
Antécédent ép. dépressif avec CP	10,22
Antécédent ép. maniaque avec CP	31,7
Antécédent ép. mixte avec CP	7,47
Médiane (écart-type)	
Age (années)	41 (12,5)
Age au premier épisode	21 (9,44)
Nombre de TS parmi les suicidants	2 (3,08)
Nombre de TS graves	1 (0,92)

IMC : indice de masse corporelle, CP : caractéristiques psychotiques

Tableau 2. Antécédent de TS vie-entière en fonction de variables cliniques et démographiques

Variable	TS vie-entière				Association brute	
	Non N=1144		Oui N=762		OR [IC à 95%]	P-value
	n	%	n	%		
Type BP						
1	568	49.65	355	46.59	1	0.14
2	463	40.47	311	40.81	1.07 [0.88;1.31]	
NOS	113	9.88	96	12.60	1.36 [1.00;1.84]	
Survenue de BP						
Avant 13 ans	22	1.98	33	4.49	1	<0.0001
Entre 13 et 18 ans	320	28.80	273	37.14	0.57 [0.32;1.00]	
Après 18 ans	769	69.22	429	58.37	0.37 [0.21;0.65]	
Sexe						
Femme	642	56.12	541	71.00	1	<0.0001
Homme	502	43.88	221	29.00	0.52 [0.43;0.64]	
Age à l'inclusion, en année	41.14 (± 12.86)		41.57 (± 11.95)		1.00 [1.00;1.01]	0.46
Age de la mère à la naissance, en années	27.87 (± 5.58)		27.57 (± 5.59)		0.99 [0.97;1.01]	0.26
Age du père à la naissance, en années	30.82 (± 6.64)		30.42 (± 6.47)		0.99 [0.98;1.01]	0.21
Poids de naissance (en grammes)	3258.37 (± 2214.69)		3098.56 (± 887.43)		1.00 [1.00;1.00]	0.20
Périmètre abdominal en cm	92.22 (± 15.15)		91.51 (± 16.37)		1.00 [0.99;1.00]	0.36
Score d'Apgar à 1 minute	8.64 (± 3.12)		8.29 (± 3.50)		0.97 [0.91;1.04]	0.36
Score d'Apgar à 5 minutes	8.70 (± 3.42)		8.52 (± 3.53)		0.99 [0.92;1.05]	0.66
Prématuré						
Non	1026	91.69	679	91.51	1	0.89
Oui	93	8.31	63	8.49	1.02 [0.73;1.43]	
Surpoids du patient au moment de l'évaluation						
Non	538	49.40	367	50.97	1	0.51
Oui	551	50.60	353	49.03	0.94 [0.78;1.13]	
Hospitalisation en néo-natalité						
Non	929	92.44	620	92.54	1	0.94
Oui	76	7.56	50	7.46	0.99 [0.68;1.43]	
Nombre d'EDM	4.97 (± 4.86)		6.34 (± 5.15)		1.05 [1.03;1.08]	<0.0001
EDM						
Non	51	5.31	7	1.18	1	0.0001
Oui	910	94.69	588	98.82	4.70 [2.12;10.4]	
Log CRP	-0.11 (± 3.13)		-0.01 (± 3.13)		1.01 [0.98;1.04]	0.53
CRP						
≤1	264	28.51	164	26.49	1	0.06
]1-3]	448	48.38	279	45.07	1.00 [0.78;1.28]	
>3	214	23.11	176	28.43	1.32 [1.00;1.75]	
Accouchement par césarienne						
Non	1060	92.66	709	93.04	1	0.75
Oui	84	7.34	53	6.96	0.94 [0.66;1.35]	

Tableau 3. Antécédent de TS violente en fonction de variables cliniques et démographiques parmi les suicidants

Variable	TS violente				Association brute		Modèle 1	
	Non N=602		Oui N=144		OR [IC à 95%]	P-value	OR [IC à 95%]	P-value
Type BP								
1	271	45.02	76	52.78	1			0.22
2	253	42.03	54	37.50	0.76 [0.52;1.12]			
NOS	78	12.96	14	9.72	0.64 [0.34;1.19]			
Survenue de BP								
Avant 13 ans	27	4.64	5	3.62	1			0.49
Entre 13 et 18 ans	220	37.80	46	33.33	1.13 [0.41;3.09]			
Après 18 ans	335	57.56	87	63.04	1.40 [0.52;3.75]			
Sexe								
Femme	453	75.25	78	54.17	1			<0.0001
Homme	149	24.75	66	45.83	2.57 [1.77;3.75]			
Age à l'inclusion, en année	41.25 (± 11.72)		43.13 (± 12.63)		1.01	[1.00;1.03]		0.09
Age de la mère à la naissance, en années	27.49 (± 5.56)		27.94 (± 5.83)		1.01	[0.98;1.05]		0.40
Age du père à la naissance, en années	30.47 (± 6.56)		30.41 (± 6.28)		1.00	[0.97;1.03]		0.93
Poids de naissance (en grammes)	3110.25 (± 825.57)		3048.78 (± 1127.47)		1.00	[1.00;1.00]		0.58
Périmètre abdominal en cm	90.83 (± 16.30)		94.16 (± 16.62)		1.01	[1.00;1.03]		0.04
Score d'Appgar à 1 minute	8.55 (± 3.27)		7.41 (± 4.16)		0.92	[0.82;1.03]		0.15
Score d'Appgar à 5 minutes	8.79 (± 3.25)		7.56 (± 4.34)		0.92	[0.82;1.03]		0.14
Non	542	92.02	121	88.32	1			0.17
Oui	47	7.98	16	11.68	1.53 [0.84;2.78]			
Surpoids								
Non	303	53.25	57	42.22	1			0.02
Oui	266	46.75	78	57.78	1.56 [1.07;2.28]			
Hospitalisation en néo-natalité								
Non	491	92.29	118	92.91	1			0.81
Oui	41	7.71	9	7.09	0.91 [0.43;1.93]			
Nombre d'EDM	6.43 (± 5.12)		5.97 (± 5.35)		0.98	[0.94;1.02]		0.39
EDM								
Non	5	1.07	2	1.72	1			0.57
Oui	461	98.93	114	98.28	0.62 [0.12;3.22]			
Log CRP	0.05 (± 3.03)		-0.35 (± 3.67)		0.97	[0.91;1.02]		0.23
CRP								
≤1	127	25.55	34	31.19	1			0.46
]1-3]	229	46.08	45	41.28	0.73 [0.45;1.20]			
>3	141	28.37	30	27.52	0.79 [0.46;1.37]			
Accouchement par césarienne								
Non	561	93.19	134	93.06	1		0.95	1
Oui	41	6.81	10	6.94	1.02 [0.50;2.09]		1.17	[0.55;2.49]

Modèle 1 : ajustement sur le sexe, l'âge, et le surpoids

Tableau 4. Antécédent de TS grave non violente en fonction de variables cliniques et démographiques parmi les suicidants

Variable	TS grave non violente							
	Non N=506		Oui N=235		Modèle 0		Modèle 1	
	n	%	n	%	OR [IC à 95%]	P-value	OR [IC à 95%]	P-value
Type BP								
1	236	46.64	110	46.81	1	0.04		
2	197	38.93	106	45.11	1.15 [0.83;1.60]			
NOS	73	14.43	19	8.09	0.56 [0.32;0.97]			
Survenue de BP								
Avant 13 ans	21	4.32	11	4.80	1	0.74		
Entre 13 et 18 ans	184	37.86	80	34.93	0.83 [0.38;1.80]			
Après 18 ans	281	57.82	138	60.26	0.94 [0.44;2.00]			
Sexe								
Femme	354	69.96	173	73.62	1	0.31		
Homme	152	30.04	62	26.38	0.83 [0.59;1.18]			
Age à l'inclusion, en année	41.39 (± 11.94)		42.18 (± 11.93)		1.01 [0.99;1.02]	0.40		
Age de la mère à la naissance, en années	27.74 (± 5.82)		27.26 (± 5.13)		0.98 [0.96;1.01]	0.29		
Age du père à la naissance, en années	30.73 (± 6.78)		29.84 (± 5.81)		0.98 [0.95;1.00]	0.10		
Poids de naissance (en grammes)	3126.90 (± 846.53)		3044.10 (± 984.93)		1.00 [1.00;1.00]	0.39		
Périmètre abdominal en cm	92.08 (± 16.80)		90.40 (± 15.46)		0.99 [0.98;1.00]	0.22		
Score d'Apgar à 1 minute	8.64 (± 3.20)		7.74 (± 3.96)		0.93 [0.84;1.04]	0.19		
Score d'Apgar à 5 minutes	8.84 (± 3.18)		7.98 (± 4.04)		0.94 [0.84;1.04]	0.22		
Prématuré								
Non	449	91.63	209	90.48	1	0.61		
Oui	41	8.37	22	9.52	1.15 [0.67;1.98]			
Surpoids								
Non	238	49.48	119	54.34	1	0.23		
Oui	243	50.52	100	45.66	0.82 [0.60;1.13]			
Hospitalisation en néo-natalité								
Non	407	91.05	197	95.17	1	0.07		
Oui	40	8.95	10	4.83	0.52 [0.25;1.05]			
Nombre d'EDM	6.16 (± 5.23)		6.75 (± 5.12)		1.02 [0.99;1.06]	0.20		
EDM								
Non	5	1.27	2	1.06	1	0.82		
Oui	388	98.73	187	98.94	1.20 [0.23;6.27]			
Log CRP	0.09 (± 2.98)		-0.27 (± 3.51)		0.97 [0.92;1.02]	0.19		
CRP								
≤1	99	24.09	61	31.77	1	0.12		
]1-3]	189	45.99	83	43.23	0.71 [0.47;1.07]			
>3	123	29.93	48	25.00	0.63 [0.40;1.00]			
Accouchement par césarienne								
Non	463	91.50	227	96.60	1	0.01	1	0.02
Oui	43	8.50	8	3.40	0.38 [0.18;0.82]		0.34 [0.14 ;0.84]	

Modèle 0 : association brute. Modèle 1 : ajustement sur type de trouble bipolaire, âge du père à la naissance, hospitalisation en néo-natalité.

Tableau 5. Nombre de TS (≤ 2 ou >2) en fonction de variables cliniques et démographiques parmi les suicidants

Variable	Nombre de TS											
	1-2 N=484				>2 N=251				Modèle 0		Modèle 1	
	n	%	n	%	OR [IC à 95%]	P-value	OR [IC à 95%]	P-value				
Type BP												
1	239	49.38	103	41.04	1	0.03						
2	196	40.50	109	43.43	1.29 [0.93;1.79]							
NOS	49	10.12	39	15.54	1.85 [1.14;2.98]							
Survenue de BP												
Avant 13 ans	17	3.61	15	6.28	1	0.008						
Entre 13 et 18 ans	160	33.97	103	43.10	0.73 [0.35;1.52]							
Après 18 ans	294	62.42	121	50.63	0.47 [0.23;0.96]							
Sexe												
Femme	319	65.91	202	80.48	1	<0.0001						
Homme	165	34.09	49	19.52	0.47 [0.33;0.68]							
Age à l'inclusion, en année	41.77 (\pm 12.01)		41.18 (\pm 11.77)		1.00 [0.98;1.01]	0.52						
Age de la mère à la naissance, en années	27.59 (\pm 5.44)		27.49 (\pm 5.88)		1.00 [0.97;1.03]	0.82						
Age du père à la naissance, en années	30.56 (\pm 6.49)		30.23 (\pm 6.43)		0.99 [0.97;1.02]	0.53						
Poids de naissance (en grammes)	3134.67 (\pm 856.99)		2989.66 (\pm 965.07)		1.00 [1.00;1.00]	0.14						
Périmètre abdominal en cm	91.49 (\pm 16.02)		91.31 (\pm 17.13)		1.00 [0.99;1.01]	0.90						
Score d'Apgar à 1 minute	8.56 (\pm 3.41)		7.81 (\pm 3.68)		0.94 [0.85;1.05]	0.27						
Score d'Apgar à 5 minutes	8.67 (\pm 3.39)		8.25 (\pm 3.85)		0.97 [0.87;1.08]	0.55						
Prématuré												
Non	436	92.37	216	88.89	1	0.12						
Oui	36	7.63	27	11.11	1.51 [0.90;2.56]							
Surpoids												
Non	226	49.24	130	55.32	1	0.13						
Oui	233	50.76	105	44.68	0.78 [0.57;1.07]							
Hospitalisation en néo-natalité												
Non	391	92.43	212	92.17	1	0.90						
Oui	32	7.57	18	7.83	1.04 [0.57;1.89]							
Nombre d'EDM	5.77 (\pm 4.77)		7.71 (\pm 5.78)		1.07 [1.04;1.11]	<0.0001						
EDM												
Non	4	1.00	3	1.69	1	0.49						
Oui	396	99.00	174	98.31	0.59 [0.13;2.65]							
Log CRP	-0.10 (\pm 3.31)		0.09 (\pm 2.89)		1.02 [0.96;1.08]	0.50						
CRP												
≤ 1	105	26.18	55	27.92	1	0.79						
]1-3]	185	46.13	85	43.15	0.88 [0.58;1.33]							
>3	111	27.68	57	28.93	0.98 [0.62;1.55]							
Accouchement par césarienne												
Non	446	92.15	239	95.22	1	0.12	1	0.29				
Oui	38	7.85	12	4.78	0.59 [0.30;1.15]		0.64 [0.28 ;1.46]					

Modèle 0 : association brute. Modèle 1 : Ajustement sur type de trouble bipolaire, âge de début du trouble, sexe, nombre d'EDM, surpoids, prématurité.

Tableau 6. Trouble bipolaire de début précoce en fonction de variables démographiques et cliniques

Survenue précoce du trouble bipolaire								
Variable	Non N=1198		Oui N=648		Modèle 0		Modèle 1	
	n	%	n	%	OR [IC à 95%]	P-value	OR [IC à 95%]	P-value
Type BP								
1	587	49.00	317	48.92	1	0.49		
2	491	40.98	255	39.35	0.96 [0.78;1.18]			
NOS	120	10.02	76	11.73	1.17 [0.85;1.61]			
Sexe								
Femme	718	59.93	422	65.12	1	0.03		
Homme	480	40.07	226	34.88	0.80 [0.66;0.98]			
Age à l'inclusion, en année	44.17 (± 11.85)		35.71 (± 11.80)		0.94 [0.93;0.95]	<0.0001		
Age de la mère à la naissance, en années	27.66 (± 5.79)		27.85 (± 5.18)		1.01 [0.99;1.02]	0.51		
Age du père à la naissance, en années	30.45 (± 6.57)		30.94 (± 6.52)		1.01 [1.00;1.03]	0.14		
Poids de naissance (en grammes)	3259.26 (± 2266.24)		3107.03 (± 873.76)		1.00 [1.00;1.00]	0.24		
Périmètre abdominal en cm	93.34 (± 15.47)		89.36 (± 15.11)		0.98 [0.98;0.99]	<0.0001		
Score d'Appgar à 1 minute	8.18 (± 3.62)		8.91 (± 2.72)		1.08 [1.00;1.15]	0.04		
Score d'Appgar à 5 minutes	8.11 (± 4.01)		9.18 (± 2.68)		1.10 [1.02;1.18]	0.01		
Prématuré								
Non	1077	92.29	575	90.27	1	0.14		
Oui	90	7.71	62	9.73	1.29 [0.92;1.81]			
Surpoids du patient au moment de l'inclusion								
Non	534	46.64	343	56.05	1	0.0002		
Oui	611	53.36	269	43.95	0.69 [0.56;0.83]			
Hospitalisation en néo-natalité								
Non	973	92.58	532	92.20	1	0.78		
Oui	78	7.42	45	7.80	1.06 [0.72;1.55]			
Nombre d'EDM	5.25 (± 4.94)		5.97 (± 5.14)		1.03 [1.01;1.05]	0.008		
EDM								
Non	46	4.50	12	2.29	1	0.03		
Oui	976	95.50	511	97.71	2.01 [1.05;3.82]			
Log CRP	-0.12 (± 3.25)		0.01 (± 2.95)		1.01 [0.98;1.05]	0.42		
CRP								
≤1	271	27.88	146	27.55	1	0.94		
]1-3]	453	46.60	252	47.55	1.03 [0.80;1.33]			
>3	248	25.51	132	24.91	0.99 [0.74;1.32]			
Accouchement par césarienne								
Non	1125	93.91	587	90.59	1	0.009	1	0.0003
Oui	73	6.09	61	9.41	1.60 [1.12;2.28]		1.72 [1.20;2.48]	

Modèle 0 : association brute. Modèle 1 : ajustement sur le sexe.

Tableau 7. Antécédent d'exaltation de l'humeur (hypomanie ou manie) en fonction de variables démographiques et cliniques

Variable	Exaltation de l'humeur				Association brute	
	Non N=350		Oui N=1142		OR [IC à 95%]	P-value
	n	%	n	%		
Type BP						
1	67	19.14	780	54.09	1	<0.0001
2	195	55.71	553	38.35	0.24 [0.18;0.33]	
NOS	88	25.14	109	7.56	0.11 [0.07;0.15]	
Sexe						
Femme	232	66.29	876	60.75	1	0.06
Homme	118	33.71	566	39.25	1.27 [0.99;1.62]	
Age à l'inclusion, en année	42.79 (± 13.12)		40.74 (± 12.26)		0.99 [0.98;1.00]	0.006
Age de la mère à la naissance, en années	27.35 (± 5.59)		27.89 (± 5.54)		1.02 [1.00;1.04]	0.11
Age du père à la naissance, en années	30.18 (± 6.16)		30.78 (± 6.64)		1.01 [1.00;1.03]	0.14
Poids de naissance (en grammes)	3052.31 (± 997.27)		3232.07 (± 2007.06)		1.00 [1.00;1.00]	0.20
Périmètre abdominal en cm	90.85 (± 15.53)		91.88 (± 15.41)		1.00 [1.00;1.01]	0.29
Score d'Apgar à 1 minute	7.52 (± 4.07)		8.77 (± 2.98)		1.11 [1.03;1.19]	0.009
Score d'Apgar à 5 minutes	7.62 (± 4.28)		8.88 (± 3.19)		1.10 [1.02;1.18]	0.02
Prématuré						
Non	315	91.57	1288	91.41	-	0.93
Oui	29	8.43	121	8.59	1.02 [0.67;1.56]	
Surpoids du patient au moment de l'inclusion						
Non	178	53.78	690	50.29	-	0.26
Oui	153	46.22	682	49.71	1.15 [0.90;1.46]	
Hospitalisation en néo-natalité						
Non	292	92.41	1177	92.39	-	0.99
Oui	24	7.59	97	7.61	1.00 [0.63;1.60]	
Nombre d'EDM	5.14 (± 4.82)		5.58 (± 5.07)		1.02 [0.99;1.05]	0.24
EDM						
Non	8	4.02	49	3.67	-	0.81
Oui	191	95.98	1285	96.33	1.10 [0.51;2.36]	
Log CRP	0.14 (± 2.49)		-0.12 (± 3.27)		0.97 [0.93;1.02]	0.22
CRP						
≤1	79	28.11	328	27.96	-	0.60
]1-3]	137	48.75	541	46.12	0.95 [0.70;1.30]	
>3	65	23.13	304	25.92	1.13 [0.78;1.62]	
Accouchement par césarienne						
Non	328	93.71	1335	92.58	-	0.46
Oui	22	6.29	107	7.42	1.19 [0.74;1.92]	

NOS : Trouble bipolaire non spécifié

Tableau 8. Nombre d'épisodes dépressifs en fonction de variables démographiques et cliniques

Variable	0 EDM N=58		1-3 EDM N=621		>3 EDM N=1127		Modèle 0	Modèle 1	Modèle 2
	n	%	n	%	n	%	P-value	P-value	
Type BP									
1	48	82.76	361	58.13	514	41.89	<0.0001		
2	4	6.90	201	32.37	569	46.37			
NOS	6	10.34	59	9.50	144	11.74			
Survenue de BP									
Avant 13 ans	1	1.72	5	0.81	49	4.18	0.0001		
Entre 13 et 18 ans	11	18.97	185	29.98	397	33.90			
Après 18 ans	46	79.31	427	69.21	725	61.91			
Survenue de BP									
Avant 18 ans	46	79.31	427	69.21	725	61.91	0.0007		
Après 18 ans	12	20.69	190	30.79	446	38.09			
Sexe									
Homme	30	51.72	270	43.48	423	34.47	<0.0001		
Femme	28	48.28	351	56.52	804	65.53			
Age à l'inclusion, en année	33.71 (± 10.28)		38.20 (± 12.52)		43.24 (± 12.13)		<0.0001		
Age de la mère à la naissance, en années	27.89 (± 5.05)		27.98 (± 5.62)		27.62 (± 5.60)			0.45	
Age du père à la naissance, en années	30.32 (± 5.63)		30.90 (± 6.71)		30.56 (± 6.55)		0.54		
Poids de naissance (en grammes)	3479.88 (± 464.06)		3424.45 (± 2799.52)		3056.19 (± 966.76)		0.006		
Périmètre abdominal en cm	89.62 (± 14.78)		91.50 (± 15.10)		92.27 (± 15.95)		0.34		
Score d'Appgar à 1 minute	9.65 (± 1.00)		8.82 (± 2.88)		8.21 (± 3.58)		0.11		
Score d'Appgar à 5 minutes	9.41 (± 2.43)		8.97 (± 2.95)		8.32 (± 3.83)		0.21		
Prématuré									
Non	56	100.00	552	90.94	1097	91.57	0.90		
Oui	0	0.00	55	9.06	101	8.43			
Surpoids									
Non	29	54.72	298	50.85	578	49.40	0.67		
Oui	24	45.28	288	49.15	592	50.60			
Hospitalisation en néo-natalité									
Non	48	97.96	504	92.82	997	92.06	0.34		
Oui	1	2.04	39	7.18	86	7.94			
Log CRP	-0.05 (± 3.05)		-0.05 (± 3.02)		-0.07 (± 3.19)		0.99		
CRP									
≤1	13	26.53	145	29.18	270	27.03	0.81		
]1-3]	22	44.90	235	47.28	470	47.05			
>3	14	28.57	117	23.54	259	25.93			
Accouchement par césarienne									
Non	53	91.38	562	90.50	1154	94.05	0.02	0.42	0.38
Oui	5	8.62	59	9.50	73	5.95			

Modèle 0 : association brute. Modèle 1 : ajustement sur âge, sexe. Modèle 2 : ajustement sur âge, sexe, type de trouble BP et âge de survenue BP. Le nombre d'épisodes dépressifs n'a pas été étudié comme variable continue car la normalité n'était pas respectée. Nous avons donc pris la médiane à 3 des patients qui avaient eu un épisode dépressif.

Tableau 9. Nombre d'épisodes mixtes en fonction de variables démographiques et cliniques

Variable	Nombre d'épisodes mixtes						Association brute
	0 N=1282		1 N=215		≥2 N=120		
	n	%	n	%	n	%	P-value
Survenue de BP							
Avant 13 ans	30	2.39	8	3.76	7	5.83	0.11
Entre 13 et 18 ans	383	30.47	75	35.21	37	30.83	
Après 18 ans	844	67.14	130	61.03	76	63.33	
Survenue de BP							
Avant 18 ans	844	67.14	130	61.03	76	63.33	0.18
Après 18 ans	413	32.86	83	38.97	44	36.67	
Sexe							
Homme	516	40.25	77	35.81	31	25.83	0.006
Femme	766	59.75	138	64.19	89	74.17	
Age à l'inclusion, en année	41.29 (± 12.81)		38.67 (± 11.31)		42.00 (± 11.43)		0.01
Age de la mère à la naissance, en années	27.85 (± 5.54)		27.56 (± 5.37)		27.68 (± 4.95)		0.76
Age du père à la naissance, en années	30.78 (± 6.44)		30.52 (± 6.55)		30.30 (± 6.74)		0.68
Poids de naissance (en grammes)	3214.14 (± 1845.70)		3445.88 (± 2623.11)		3189.70 (± 774.39)		0.52
Périmètre abdominal en cm	91.65 (± 15.22)		90.99 (± 16.00)		92.80 (± 17.26)		0.63
Score d'Appgar à 1 minute	8.89 (± 2.84)		9.65 (± 0.89)		9.54 (± 0.83)		0.14
Score d'Appgar à 5 minutes	8.97 (± 2.94)		10.23 (± 1.44)		9.91 (± 0.29)		NA
Prématuré							
Non	1153	91.87	187	89.05	102	88.70	0.25
Oui	102	8.13	23	10.95	13	11.30	
Surpoids							
Non	622	50.78	105	53.30	55	48.25	0.68
Oui	603	49.22	92	46.70	59	51.75	
Hospitalisation en néo-natalité							
Non	1049	92.67	177	92.67	99	91.67	0.93
Oui	83	7.33	14	7.33	9	8.33	
Nombre EDM	5.52 (± 5.01)		4.80 (± 4.65)		5.81 (± 5.58)		0.13
EDM							
Non	41	3.71	7	3.63	8	7.34	0.19
Oui	1065	96.29	186	96.37	101	92.66	
Log CRP	-0.13 (± 3.27)		-0.17 (± 3.42)		0.13 (± 2.65)		0.73
CRP							
≤1	279	26.80	56	32.94	26	25.74	0.29
]1-3]	497	47.74	67	39.41	51	50.50	
>3	265	25.46	47	27.65	24	23.76	
Accouchement par césarienne							
Non	1190	92.82	197	91.63	113	94.17	0.68
Oui	92	7.18	18	8.37	7	5.83	

Tableau 10. Type de trouble bipolaire en fonction de variables démographiques et cliniques

Variable	BP1 N=923		BP2 N=774		BPNS N=209		Association brute
	n	%	n	%	n	%	P-value
Survenue de BP							
Avant 13 ans	27	2.99	21	2.82	7	3.57	0.82
Entre 13 et 18 ans	290	32.08	234	31.37	69	35.20	
Après 18 ans	587	64.93	491	65.82	120	61.22	
Survenue de BP							
Avant 18 ans	587	64.93	491	65.82	120	61.22	0.49
Après 18 ans	317	35.07	255	34.18	76	38.78	
Sexe							
Homme	381	41.28	272	35.14	70	33.49	0.01
Femme	542	58.72	502	64.86	139	66.51	
Age à l'inclusion, en année	40.13 (± 11.91)		42.49 (± 12.85)		42.18 (± 13.29)		0.0003
Age de la mère à la naissance, en années	27.83 (± 5.56)		27.70 (± 5.72)		27.53 (± 5.22)		0.76
Age du père à la naissance, en années	30.59 (± 6.49)		30.80 (± 6.72)		30.49 (± 6.47)		0.75
Poids de naissance (en grammes)	3308.69 (± 2362.49)		3059.00 (± 997.15)		3152.90 (± 827.60)		0.11
Périmètre abdominal en cm	93.29 (± 15.98)		91.10 (± 15.20)		88.93 (± 15.19)		0.0007
Score d'Appgar à 1 minute	8.54 (± 3.32)		8.23 (± 3.53)		9.39 (± 1.12)		0.22
Score d'Appgar à 5 minutes	8.60 (± 3.54)		8.31 (± 3.74)		9.93 (± 0.26)		0.13
Prématuré							
Non	814	90.44	700	92.72	191	92.72	0.21
Oui	86	9.56	55	7.28	15	7.28	
Surpoids							
Non	408	46.68	383	51.90	114	57.87	0.008
Oui	466	53.32	355	48.10	83	42.13	
Hospitalisation en néo-natalité							
Non	742	91.49	631	92.79	176	95.65	0.15
Oui	69	8.51	49	7.21	8	4.35	
Nombre EDM	4.55 (± 4.48)		6.67 (± 5.47)		5.42 (± 4.71)		<0.0001
Log CRP	-0.09 (± 3.30)		-0.12 (± 3.13)		0.25 (± 2.20)		0.40
CRP							
≤1	201	26.69	179	28.55	48	29.09	0.48
]1-3]	347	46.08	304	48.48	76	46.06	
>3	205	27.22	144	22.97	41	24.85	
Accouchement par césarienne							
Non	849	91.98	725	93.67	195	93.30	0.39
Oui	74	8.02	49	6.33	14	6.70	

BP1 : trouble bipolaire de type 1, BP2 : trouble bipolaire de type 2, BPNS : trouble bipolaire non spécifié

Tableau 11. Episode (dépressif, maniaque ou mixte) avec caractéristiques psychotiques en fonction de variables démographiques et cliniques

<i>Épisode avec caractéristiques psychotiques</i>						
<i>Variable</i>	<i>Non N=1099</i>		<i>Oui N=683</i>		<i>Association brute</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR [IC à 95%]</i>	<i>P-value</i>
Type BP						
1	278	25.30	599	87.70	1	<0.0001
2	664	60.42	50	7.32	0.03 [0.03;0.05]	
NOS	157	14.29	34	4.98	0.10 [0.07;0.15]	
Sexe						
Femme	710	64.60	391	57.25	1	0.002
Homme	389	35.40	292	42.75	1.36 [1.12;1.66]	
Age à l'inclusion, en année	42.27 (± 12.83)		39.37 (± 11.67)		0.98 [0.97;0.99]	<.0001
Age de la mère à la naissance, en années	27.50 (± 5.68)		27.99 (± 5.32)		1.02 [1.00;1.03]	0.08
Age du père à la naissance, en années	30.51 (± 6.69)		30.60 (± 6.32)		1.00 [0.99;1.02]	0.79
Poids de naissance (en grammes)	3092.61 (± 1529.46)		3350.41 (± 2257.88)		1.00 [1.00;1.00]	0.08
Périmètre abdominal en cm	90.92 (± 15.40)		93.23 (± 15.71)		1.01 [1.00;1.02]	0.004
Score d'Apgar à 1 minute	8.09 (± 3.61)		8.99 (± 2.76)		1.09 [1.02;1.18]	0.02
Score d'Apgar à 5 minutes	8.24 (± 3.78)		9.08 (± 3.03)		1.08 [1.00;1.15]	0.05
Prématuré						
Non	982	91.43	612	91.62	1	0.89
Oui	92	8.57	56	8.38	0.98 [0.69;1.38]	
Surpoids du patient au moment de l'inclusion						
Non	542	51.97	305	46.92	1	0.04
Oui	501	48.03	345	53.08	1.22 [1.01;1.49]	
Hospitalisation en néo-natalité						
Non	902	92.13	560	92.72	1	0.67
Oui	77	7.87	44	7.28	0.92 [0.63;1.35]	
Nombre d'EDM	6.23 (± 5.34)		4.31 (± 4.18)		0.91 [0.89;0.94]	<.0001
EDM						
Non	19	2.14	38	6.30	1	<.0001
Oui	869	97.86	565	93.70	0.33 [0.19;0.57]	
Log CRP	-0.01 (± 2.96)		-0.08 (± 3.22)		0.99 [0.96;1.03]	0.71
CRP						
≤1	259	28.52	143	25.91	1	0.47
]1-3]	430	47.36	264	47.83	1.11 [0.86;1.44]	
>3	219	24.12	145	26.27	1.20 [0.89;1.61]	
Accouchement par césarienne						
Non	1023	93.08	629	92.09	1	0.43
Oui	76	6.92	54	7.91	1.16 [0.80;1.66]	

Tableau 12 : Nature du premier épisode en fonction de variables démographiques et cliniques

Variable	Nature du premier épisode						Association brute P-value
	EDM N=1385		Maniaque N=408		Mixte N=51		
	n	%	n	%	n	%	
Survenue de BP							
Avant 13 ans	54	3.95	1	0.25	0	0.00	NA
Entre 13 et 18 ans	460	33.65	111	27.41	11	21.57	
Après 18 ans	853	62.40	293	72.35	40	78.43	
Survenue de BP							
Avant 18 ans	853	62.40	293	72.35	40	78.43	0.0002
Après 18 ans	514	37.60	112	27.65	11	21.57	
Sexe							
Homme	498	35.96	192	47.06	13	25.49	<0.0001
Femme	887	64.04	216	52.94	38	74.51	
Age à l'inclusion, en année	41.82 (± 12.64)		39.60 (± 11.86)		38.33 (± 11.50)		0.002
Age de la mère à la naissance, en années	27.71 (± 5.58)		27.63 (± 5.62)		27.33 (± 5.00)		0.87
Age du père à la naissance, en années	30.70 (± 6.59)		30.33 (± 6.50)		30.69 (± 6.47)		0.62
Poids de naissance (en grammes)	3138.32 (± 1812.07)		3356.89 (± 2062.56)		3337.88 (± 589.57)		0.38
Périmètre abdominal en cm	91.35 (± 15.89)		92.83 (± 14.70)		97.97 (± 15.43)		0.007
Score d'Appgar à 1 minute	8.48 (± 3.29)		8.26 (± 3.55)		9.77 (± 0.60)		0.37
Score d'Appgar à 5 minutes	8.63 (± 3.52)		8.21 (± 3.75)		10.00 (± 0.00)		0.25
Prématuré							
Non	1234	91.34	369	92.02	47	92.16	0.90
Oui	117	8.66	32	7.98	4	7.84	
Surpoids							
Non	674	50.94	183	47.41	22	47.83	0.45
Oui	649	49.06	203	52.59	24	52.17	
Hospitalisation en néo-natalité							
Non	1130	92.24	334	93.56	44	95.65	0.52
Oui	95	7.76	23	6.44	2	4.35	
Nombre EDM	6.08 (± 5.06)		3.86 (± 4.42)		2.98 (± 4.56)		<0.0001
EDM							
Non	3	0.26	44	12.61	9	21.95	<0.0001
Oui	1144	99.74	305	87.39	32	78.05	
Log CRP	-0.12 (± 3.24)		-0.04 (± 3.08)		0.71 (± 1.20)		0.29
CRP							
≤1	313	27.80	92	27.54	9	23.08	0.91
]1-3]	533	47.34	155	46.41	18	46.15	
>3	280	24.87	87	26.05	12	30.77	
Accouchement par césarienne							
Non	1280	92.42	380	93.14	49	96.08	0.58
Oui	105	7.58	28	6.86	2	3.92	

4 Discussion

4.1 Principaux résultats et leurs implications

Nous avons émis l'hypothèse que les patients bipolaires nés par césarienne présentent un risque de passage à l'acte suicidaire plus élevé et des conduites suicidaires plus sévères que les patients bipolaires nés par voie basse. Cette hypothèse n'est pas confirmée par nos résultats. En revanche, la naissance par césarienne est associée à un risque plus élevé de trouble bipolaire de début précoce (TBDP) après ajustement sur le sexe. Nous n'avons pas trouvé d'association entre la naissance par césarienne et les autres critères cliniques de sévérité que nous avons choisi d'étudier tels que le nombre d'épisodes dépressifs majeurs, le nombre d'épisodes mixtes, un antécédent d'épisode maniaque, un antécédent d'épisode avec caractéristiques psychotiques, la nature du premier épisode et le type de trouble bipolaire.

L'association entre la naissance par césarienne et le TBDP est d'importance car le TBDP a été décrit par plusieurs auteurs comme un sous-groupe cliniquement homogène avec des caractéristiques sévères. Il est notamment caractérisé par un taux plus élevé de tentatives de suicide, de cycles rapides, de troubles comorbides comme les troubles liés à l'usage de l'alcool et autres substances, de troubles anxieux et de symptômes psychotiques.^{30,145} Le TBDP est également considéré comme un facteur important d'échec et de sous performance scolaire et académique et les patients souffrant d'un TBDP ont un délai plus long entre le début du trouble et la pose du diagnostic puis la prise en charge médicamenteuse.⁶⁵ Le TBDP serait également caractérisé par une plus grande prévalence de facteurs de risques cardiovasculaires, comme le diabète (défaut de tolérance au glucose et résistance à l'insuline), l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle.¹⁴⁵

Etonnamment, les patients souffrant de TBDP dans notre échantillon étaient moins à risque d'être en surpoids que les autres patients bipolaires. Il est possible que ce résultat soit dû à des facteurs de confusion non pris en compte tels que les habitudes alimentaires, le type de traitement médicamenteux et l'allaitement pendant l'enfance. Cependant, certaines des caractéristiques de sévérité liées au TBDP se retrouvent dans notre étude, puisque le TBDP était associé à un risque plus élevé d'avoir un antécédent d'épisode dépressif majeur, à un nombre plus important d'épisodes dépressifs, et à un risque plus élevé d'avoir réalisé une

tentative de suicide au cours de la vie. D'autre part, l'association de la césarienne avec le TBDP pourrait être due à la présence d'un facteur de confusion commun que nous n'avons pas pris en compte. En effet, il a été montré que les femmes enceintes bipolaires étaient plus à risque d'avoir des complications obstétricales et d'accoucher par césarienne, que les parents qui ont un TBDP présentent plus de risque d'avoir un enfant souffrant de trouble bipolaire, et que le poids des antécédents psychiatriques familiaux est corrélé négativement à l'âge de début du trouble bipolaire.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Ainsi, les parents ayant des antécédents psychiatriques lourds sont plus à risque d'avoir des enfants souffrant d'un trouble bipolaire précoce et d'accoucher par césarienne. De plus, deux études ont montré que les mères qui demandaient une césarienne avaient plus d'anxiété, de dépression, une faible estime de soi et moins d'entourage social.^{149,150} On peut supposer qu'un tel contexte entraîne un risque plus important d'être exposé à de l'adversité au cours de l'enfance et l'adolescence, or les traumatismes infantiles sont corrélés à un âge de début précoce du trouble bipolaire.^{151,152} Pour ces raisons, prendre en compte les antécédents maternels et familiaux dans nos analyses statistiques aurait permis de limiter le risque de biais de confusion.

Toutefois, il est possible que la césarienne, en perturbant la constitution du microbiote intestinal^{106,111-115} et la maturation du système immunitaire au cours des deux premières années de vie¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, ait un effet direct sur le neurodéveloppement du nouveau né et contribue au développement précoce du trouble bipolaire. En effet, il a été proposé que l'activation immunitaire induite par le microbiote intestinal pourrait contribuer au début du trouble bipolaire et il existe une littérature grandissante démontrant des associations entre des anomalies du microbiote intestinal chez les patients bipolaires, le stress oxydant et un état inflammatoire anormal.^{80,139,141-143} De plus, deux études réalisées chez des adolescents bipolaires ont montré des taux particulièrement élevés de marqueurs pro-inflammatoires, en particulier un taux de CRP élevé et des taux bas de BDNF et d'interleukine-6.^{79,153} Un autre argument en faveur d'un effet potentiel du microbiote intestinal sur le neurodéveloppement provient d'une étude réalisée par Carlson *et al.*, qui montrait une association entre la composition du microbiote à 1 an et les performances cognitives à 2 ans.¹⁵⁴

Enfin, notre étude montre une association entre la naissance par césarienne et un risque moins élevé de tentative de suicide grave non violente (TGNV) au cours de la vie après ajustement sur le type de trouble bipolaire, l'âge du père à la naissance et l'antécédent d'hospitalisation

en néonatalogie. Ce résultat ne va pas dans le sens de notre hypothèse et de la littérature existant sur le sujet. En effet, une méta-analyse récente n'a pas trouvé d'association significative entre naissance par césarienne et suicide abouti et une étude de cohorte suédoise a montré une association significative entre naissance par césarienne et un risque plus élevé de tentative de suicide.^{155,156} Ce résultat peut être dû à la présence de facteurs de confusion que nous n'avons pas pris en compte tels que le niveau socio-économique familial, le niveau d'éducation des parents, l'ordre de naissance au sein de la fratrie et le fait d'avoir été élevé par une mère célibataire.

4.2 Originalité et forces de l'étude

L'originalité de notre étude a été de comparer deux groupes de patients bipolaires en fonction de leur mode de naissance. A notre connaissance, il s'agit de la première étude avec un large échantillon de patients montrant une association entre la césarienne et le trouble bipolaire de début précoce. Une étude par Chudal *et al.* a montré un lien entre la césarienne programmée et le risque de survenue du TB, mais n'avait pas étudié l'association avec le TBDP.⁹⁶ Guth *et al.* avaient montré que les TBDP avaient plus de risque d'avoir été exposés à des complications obstétricales que les TB de début tardif, cependant le seuil de TBDP était défini par un âge inférieur à 29 ans, l'échantillon ne comprenait que 47 patients et les résultats n'étaient pas spécifiques à la césarienne.¹⁵⁷ Taylor et Abrams avaient également présenté des résultats similaires mais avec un seuil défini à 30 ans.¹⁵⁸ Globalement, la littérature existante sur le sujet des liens entre césarienne et TBDP est pauvre, et les résultats concernant les complications obstétricales au sens large présentaient des résultats contradictoires.^{159,160}

Outre la taille de notre échantillon, une autre force de notre étude est la source et le mode de recueil des données utilisées pour les analyses. La base de données FACE-BD est multicentrique et alimentée par 10 centres experts. Le recueil des données et les évaluations cliniques étaient standardisés et réalisés par des équipes pluridisciplinaires formées, ce qui a limité les biais de mémorisation et de mesure. De plus, les centres experts étaient répartis sur le territoire français et accessibles à tous les patients bipolaires (type 1,2 et non spécifié) sans critère d'exclusion. Les patients étaient adressés par leur psychiatre ou leur médecin traitant. Enfin, nous avons exclu les patients dont le suivi s'était arrêté pour cause de changement de

diagnostic, ce qui a limité le biais de recrutement. Les résultats de notre étude sont ainsi généralisables à l'ensemble de la population française souffrant d'un trouble bipolaire.

4.3 Limites de l'étude

La première limite de notre étude est son caractère rétrospectif, ce qui a limité nos possibilités de prendre en compte certaines expositions par absence de description temporelle des événements. Ainsi nous n'avons pas pu ajuster nos analyses avec les comorbidités psychiatriques et somatiques qui peuvent être autant de facteurs de confusion. Par exemple, il nous était impossible de savoir si un trouble anxieux ou un trouble lié à l'usage de l'alcool comorbide précédait ou succédait à une tentative de suicide, ou l'apparition du trouble bipolaire. Nous ne pouvions utiliser dans nos modèles statistiques que les données invariables dans le temps, ou les données qui ne pouvaient que précéder chronologiquement les variables que nous souhaitions analyser (données périnatales ou concernant les parents au moment de la naissance par exemple).

Deuxièmement, nous n'avons pas accès aux antécédents psychiatriques familiaux, et nous ne pouvions savoir si les césariennes avaient été réalisées en urgence ou si elles avaient été programmées, ni pour quelle raison. Au cours d'une césarienne programmée le nouveau-né n'entre pas en contact avec le microbiote vaginal de sa mère, tandis que les césariennes réalisées en urgences peuvent avoir lieu après contact avec le microbiote maternel (dans le cas d'une stagnation de la dilatation du col utérin, où le fœtus est engagé dans le bassin depuis plusieurs minutes voire plusieurs heures). De plus, une césarienne peut être réalisée en urgence pour cause d'une souffrance foetale susceptible d'avoir un effet sur le système nerveux central et le neurodéveloppement. Ainsi, une césarienne programmée n'est pas comparable à une césarienne réalisée en urgence et l'impossibilité de prendre en compte cette différence expose notre étude à un biais de confusion.

Troisièmement, il existait un biais de mémorisation concernant l'âge de début du trouble, qui a été déterminé par l'âge du patient au moment du premier épisode thymique. Il n'y avait pas de méthode objective (comme l'âge au premier traitement médicamenteux, ou à la première hospitalisation) pour définir ce « premier épisode » et ceci était laissé à l'appréciation du professionnel qui menait l'entretien.

Quatrièmement, nous avons choisi de définir le TBDP par un âge de début du trouble inférieur ou égal à 18 ans. Bien que ce seuil soit admis dans plusieurs études, certaines données suggèrent que l'âge inférieur ou égal à 21 ans serait plus adéquat car observé de manière stable dans huit études de mélange de distributions des âges de début du trouble bipolaire (études d'« admixture »).¹⁴⁵

Enfin, nous n'avons pas de données concernant d'autres facteurs de confusion susceptibles de modifier le microbiote intestinal, comme le type d'alimentation (par allaitement ou lait artificiel), ou l'exposition à une antibiothérapie au cours des premiers mois de vie. En effet, plusieurs études ont montré que les femmes ayant accouché par césarienne avaient plus de difficulté à initier et à poursuivre l'allaitement que les femmes qui avaient accouché par voie basse^{161,162}, or le type d'alimentation et la durée de la période d'allaitement sont des facteurs qui influencent la composition du microbiote intestinal au cours des premiers mois de vie.¹⁶³

4.4 Conclusion et perspectives

Notre étude montre une association entre la naissance par césarienne et un risque plus élevé de développer un trouble bipolaire de début précoce dans un large échantillon de patients bipolaires français. La césarienne est un acte médical qui semble avoir un impact délétère sur la santé du nouveau-né tant sur le plan somatique que psychiatrique et dont les conséquences ne sont pas encore totalement comprises au niveau physiologique. Des études prospectives suivant des patients bipolaires en fonction de leur mode de naissance avec un meilleur contrôle des facteurs de confusion permettraient de confirmer ou d'infirmer le résultat de notre étude. Il serait par ailleurs intéressant de comparer directement le microbiote intestinal de patients bipolaires en fonction de l'âge de début du trouble et de leur mode de naissance afin d'explorer plus en détail les associations entre le microbiote intestinal et les caractéristiques du trouble bipolaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, et al. Bipolar disorders. 2018;
2. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1234–46.
3. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. Arlington: APA; 2013.
4. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217-24.
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
6. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241–51.
7. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord* 2011; 133: 443–49.
8. Schneck, C.D., Miklowitz, D.J., Calabrese, J.R., Allen, M.H., Thomas, M.R., Wisniewski, S.R., Miyahara, S., Shelton, M.D., Ketter, T.A., Goldberg, J.F., Bowden, C.L., Sachs, G.S., 2004. Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *American Journal of Psychiatry* 161, 1902–1908.
9. Rouillon F. Epidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd Psychol* 2009;167(10):793-5.
10. Muller-Oerlinghausen B et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2002 ; 359 : 241-7.
11. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W . Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60(2):147-56.
12. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2007.

13. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta- analysis of the evidence. *Bipolar Disord* 2010;12(1):1-9.
14. Llorca PM, Camus V, Courtet P, Gourion D, Lukasiewicz M, Coulomb S. Caractéristiques et modalités de prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire en France : enquête MONTRA. *L'Encéphale* 2013;39(3):212-23.
15. Oquendo, M.A., Currier, D., Mann, J.J., 2006. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 114, 151–158.
16. Oquendo, M.A., Galfalvy, H., Russo, S., Ellis, S.P., Grunebaum, M.F., Burke, A., Mann, J.J., 2004a. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161, 1433–1441.
17. Galfalvy, H., Oquendo, M.A., Carballo, J.J., Sher, L., Grunebaum, M.F., Burke, A., Mann, J.J., 2006. Clinical predictors of suicidal acts after major depression in bipolar disorder: a prospective study. *bipolar disorder* 8, 586–595.
18. Bottlender, R., Jager, M., Strauss, A., Moller, H.J., 2000. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250, 257–261.
19. Goldberg, J.F., Garno, J.L., Portera, L., Leon, A.C., Kocsis, J.H., Whiteside, J.E., 1999. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *Journal of Affective Disorder* 56, 75–81.
20. Cassidy, F., 2011. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 41, 6–11.
21. Goodwin, F.K., Fireman, B., Simon, G.E., Hunkeler, E.M., Lee, J., Revicki, D., 2003. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *Journal of the American Medical Association* 290, 1467–1473.
22. Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., Harriss, L., 2005. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 693–704.
23. Leverich, G.S., Altshuler, L.L., Frye, M.A., Suppes, T., Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Denicoff, K.D., Obrocea, G., Nolen, W.A., Kupka, R., Walden, J., Grunze, H., Perez, S., Luckenbaugh, D.A., Post, R.M., 2003. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the stanley foundation bipolar network. *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 506–515.

24. Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L., Malone, K.M., 1999. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry* 156, 181–189.
25. Brent, D.A., Oquendo, M., Birmaher, B., Greenhill, L., Kolko, D., Stanley, B., Zelazny, J., Brodsky, B., Bridge, J., Ellis, S., Salazar, J.O., Mann, J.J., 2002. Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Archives of General Psychiatry* 59, 801–807.
26. Kim, C.D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A.D., Turecki, G., 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *American Journal of Psychiatry* 162, 1017–1019.
27. Brent, D.A., Melhem, N., 2008. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatric Clinics of North America* 31, 157–177.
28. Ernst, C., Mechawar, N., Turecki, G., 2009. Suicide neurobiology. *Progress in Neurobiology* 89, 315–333.
29. Pompili, M., Rihmer, Z., Innamorati, M., Lester, D., Girardi, P., Tatarelli, R., 2009. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert. Review of Neurotherapeutics* 9, 109–136.
30. Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., 2004. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry* 55, 875–881.
31. Osby U et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58 (9) : 844-50.
32. Arato M, Demeter E, Rihmer Z et al. Retrospective psychiatric assessments of 200 suicides in Budapest. *Acta Psychiatr Scand* 1988 ; 77 : 454-6.
33. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002 ; 4 (Suppl 1) : 21-5.
34. Isometsa ET, Henricksson MM, Aro HM et al. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1020-4.
35. Baldessarini, R.J., Pompili, M., Tondo, L., 2006a. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectrums* 11, 465–471.

36. Kessing, L.V., 2004. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *British Journal of Psychiatry* 184, 153–156.
37. Sher, L., Carballo, J.J., Grunebaum, M.F., Burke, A.K., Zalsman, G., Huang, Y.Y., Mann, J.J., Oquendo, M.A., 2006. A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Bipolar disorder* 8, 543–550.
38. Valtonen, H.M., Suominen, K., Mantere, O., Leppamaki, S., Arvilommi, P., Isometsa, E., 2007. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder* 97, 101–107.
39. Rihmer, Z., 2007b. Suicide risk in mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry* 20, 17–22.
40. Disalver SC, Chen YW, Swann AC et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure mania. *Psychiatry Res* 1997 ; 73 : 47-56.
41. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 : 405-14.
42. MacKinnon, D.F., Potash, J.B., McMahon, F.J., Simpson, S.G., Depaulo, J.R., Jr.Zandi, P.P., 2005. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. *Bipolar disorder* 7, 441–448.
43. Maj, M., Magliano, L., Pirozzi, R., Marasco, C., Guarneri, M., 1994. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 151, 1015–1019.
44. McIntyre, R.S., Muzina, D.J., Kemp, D.E., Blank, D., Woldeyohannes, H.O., Lofchy, J., Soczynska, J.K., Banik, S., Konarski, J.Z., 2008. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Current Psychiatry Reports* 10, 66–72.
45. Gao, K., Tolliver, B.K., Kemp, D.E., Ganocy, S.J., Bilali, S., Brady, K.L., Findling, R.L., Calabrese, J.R., 2009. Correlates of historical suicide attempt in rapid-cycling bipolar disorder: a cross-sectional assessment. *Journal of Clinical Psychiatry* 70, 1032–1040.
46. Coryell, W., Solomon, D., Turvey, C., Keller, M., Leon, A.C., Endicott, J., Schettler, P., Judd, L., Mueller, T., 2003. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry* 60, 914–920.
47. Chaudhury, S.R., Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Burke, A.K., Sher, L., Parsey, R.V., Everett, B., Mann, J.J., Oquendo, M.A., 2007. Does first episode polarity predict risk for suicide attempt in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorder* 104, 245–250.

48. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 (3) : 420-6.
49. Comtois KA, Russo JE, Roy-Byrne P et al. Clinician's assessments of bipolar disorder and substance abuse predictors of suicidal behavior in acutely hospitalized psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 2004 ; 56 (10) : 757-63.
50. Neves, F.S., Malloy-Diniz, L.F., Correa, H., 2009. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry* 70, 13–18.
51. Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2005. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 162, 1680–1687.
52. Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MAM, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. 2007;313–20.
53. Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P et al. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 : 509-14.
54. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Effect of psychosis on suicide risk in 1953 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 849-52.
55. Angst, J., Angst, F., Gerber-Werder, R., Gamma, A., 2005. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Archives of Suicide Research* 9, 279–300.
56. Cassidy, F., 2011. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 41, 6–11.
57. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103–13.
58. Grande I, Goikolea JM, de Dios C, et al, and the PREBIS group. Occupational disability in bipolar disorder: analysis of predictors of being on severe disablement benefit (PREBIS study data). *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 403–11.
59. Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4(11): 1241-3.

60. Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1209–18.
61. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder ? A meta-analytic review. 2016;(June 2015):1–15.
62. Baldessarini Rj, Tondo L, First-episode VC. First-episode types in bipolar disorder : predictive associations with later illness. 2014;383–92.
63. Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, Visioli C, Baldessarini RJ. Course sequences in bipolar disorder : Depressions preceding or following manias or hypomanias. 2013;151:105–10.
64. Serra G, et al. Early clinical predictors and correlates of long-term morbidity in bipolar disorder. *European Psychiatry* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.480>
65. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1561–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
66. Hättenschwiler J, Höck P, Luther R, Modestin J, Seifritz E. Troubles bipolaires : diagnostic. *Forum Méd Suisse* 2009;9(42):750-4.
67. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1654–62.
68. Bellivier F, Geoffroy PA, Scott J, Schurhoff F, Leboyer M, Etain B. Biomarkers of bipolar disorder: specific or shared with schizophrenia? *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;5:845-63.
69. Etain B, Mathieu F, Henry C et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J Trauma Stress* 2010;23(3):376-83.
70. Etain B, Aas M, Andreassen OA et al. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2013;74(10):991-8.
71. Aas M, Etain B, Bellivier F et al. Additive effects of childhood abuse and cannabis abuse on clinical expressions of bipolar disorders. *Psychol Med* 2014;44(8):1653-62.
72. Houenou J, Frommberger J, Carde S et al. Neuroimaging- based markers of bipolar disorder: evidence from two meta- analyses. *J Affect Disord* 2011;132(3):344-55.

73. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(12):1201-8.
74. Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP et al. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2004;363(1):65-8.
75. Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, Bellivier F. Circadian biomarkers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol Paris* 2011;105(4-6):183-9.
76. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008;165(7):820-9.
77. Scott J. Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(Suppl. 4):S671-5.
78. Etain B, Milhiet V, Bellivier F, Leboyer M. Genetics of circadian rhythms and mood spectrum disorders. *Eur Neuro- psychopharmacol* 2011;21(Suppl. 4):S676-82.
79. Goldstein BI, Collinger KA, Lotrich F et al. Preliminary findings regarding proinflammatory markers and brain- derived neurotrophic factor among adolescents with bipolar spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21(5):479-84.
80. Dickerson, F., Severance, E., Yolken, R., 2017. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.* 62, 46–52.
81. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2018;177(May 2018):12–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305718302491>
82. Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009; 119: 726–36.
83. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2010; 7: 243–50.
84. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 804–17.
85. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1323–31.

86. Bortolato B, Köhler CA, Evangelou E, León-caballero J, Solmi M, Stubbs B, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. 2017;(March):84–96.
87. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, et al. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40:250-258.
88. Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord*. 2012;141:1-10.
89. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, et al. Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: a review of the literature. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2746909.
90. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:180-191.
91. Wei HT, Lan WH, Hsu JW, et al. Risk of developing major depression and bipolar disorder among adolescents with atopic diseases: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *J Affect Disord*. 2016;203:221-226.
92. Harvey L, Boksa P. Prenatal and postnatal animal models of immune activation: relevance to a range of neurodevelopmental disorders. *Dev Neurobiol*. 2012;72:1335-1348.
93. Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, Yee BK. Immunological stress at the maternal-foetal interface: a link between neurodevelopment and adult psychopathology. *Brain Behav Immun*. 2006;20:378-388.
94. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2016;193:165-174.
95. Nosarti C, Reichenberg A, Murray R.M., Cnattingius S, Lambe M.P., Yin L, MacCabe J, Rifkin L, Hultman C.M., 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, E1–E8.
96. Chudal R, Sourander A, Polo-Kantola P, Hinkka-Yli-Salomäki S, Lehti V, Sucksdorff D, et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord* [Internet]. 2014;155(1):75–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.026>
97. Neill SMO, Curran EA, Dalman C, Kenny LC, Kearney PM, Clarke G, et al. Birth by Caesarean Section and the Risk of Adult Psychosis : A Population-Based Cohort Study. 2016;42(3):633–41.

98. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* Feb 2004;15(1):48–54.
99. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* Feb 2005;94(2):228–33.
100. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Gröbl A, Reinhardt D, Wichmann HE, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Arch Dis Child* Nov 2004;89(11):993–7.
101. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 38:634–642. [PubMed: 18266879]
102. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaite B, Sipetic S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008; 51:726–735. [PubMed: 18292986]
103. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JW, Oken E, Weiss ST, Gillman MW. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2012; 97:610–616. [PubMed: 22623615]
104. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 38:629–633. [PubMed: 18352976]
105. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast fed infants. *Acta Paediatr* 1999;88:47–57 [Suppl].
106. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19–25.
107. Bedford Russell AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant? *BJOG* Jul 2006;113(7):758–65.

108. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* Jul 15 2005;122(1):107–18.
109. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* Mar 2005;54 (3): 317–20.
110. Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Boutsikou T, Makrakis E, Sarandakou A, Creatsas G. The influence of the mode of delivery on circulating cytokine concentrations in the perinatal period. *Early Hum Dev* 2005;81:387–92.
111. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Sep* 2003;91(441):48–55 [Suppl].
112. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* [Internet]. 2010;86(SUPPL. 1):13–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004>
113. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93 (4):236–40.
114. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* Aug 2006;118(2):511–21.
115. N. A. Bokulich, J. Chung, T. Battaglia, N. Henderson, M. Jay, H. Li, A. D. Lieber, F. Wu, G. I. Perez-Perez, Y. Chen, W. Schweizer, X. Zheng, M. Contreras, M. G. Dominguez-Bello, M. J. Blaser, Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra82 (2016).
116. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915e20.
117. Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JI, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):55–62.
118. CDU-HGE. Chapitre 13 Microbiote et immunité intestinale. Dans : Les fondamentaux de la pathologie digestive. éd. Elsevier-Masson. 2014;1–13.

119. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:405–13.
120. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:709e10.
121. Matsui H, Takahashi T, Øverby A, Murayama SY, Yoshida H, Yamamoto Y, et al. Mouse models for assessing the protective efficacy of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 against *Helicobacter suis* infection associated with the development of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Helicobacter* 2015;20:291e8.
122. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010;10:159e69.
123. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313e23.
124. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;108:1262e8.
125. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–48.
126. Rhee, S. H., Pothoulakis, C., and Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 306–314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35
127. Cryan, J. F., and Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 701–712. doi: 10.1038/nrn3346
128. Zhao L, Xiong Q, Stary CM, Mahgoub OK, Ye Y, Gu L. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. 2018;3:1–11.
129. Mayer, E. A., Tillisch, K., and Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Invest.* 125, 926–938. doi: 10.1172/JCI76304
130. Smith, P. A. (2015). The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature* 526, 312–314. doi: 10.1038/5263

131. Clarke G, Grenhna S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependant manner. *Mol Psychiatry* 2013; 18 : 666-73. doi: 10.1038/mp.2012.77
132. Sudo N, Chida Y, Alba Y et al. Postnatal microbial colonisation programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J physiology* 2004; 558 : 263-75.
133. Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., and Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav. Immun.* 25, 397–407. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.023
134. O’Mahony, S. M., Hyland, N. P., Dinan, T. G., and Cryan, J. F. (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology* 214, 71–88. doi: 10.1007/s00213-010-2010-9
135. Duerkop, B. A., Vaishnava, S., and Hooper, L. V. (2009). Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity* 31, 368–376. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.009
136. Huang T, Lai J, Du Y, Xu Y, Ruan L, Lee RS. Current Understanding of Gut Microbiota in Mood Disorders : An Update of Human Studies. 2019;10(February):1–12.
137. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, Schweinfurth L, Stallings C, Sweeney K, Dickerson F (2016) Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord* 18:404–409.
138. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, Young VB, Ellingrod VE, McInnis MG (2017) The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res* 87:23–29.
139. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-194.
140. Painold A, Mörkl S, Dalkner N, Kashofer K, Halwachs B, Bengesser S, et al. A step ahead : Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disord.* 2018;1–10. Available from [https://doi: 10.1111/bdi.12682](https://doi.org/10.1111/bdi.12682)
141. Coello, K., Hansen, T. H., Sorensen, N., Munkholm, K., Kessing, L. V., Pedersen, O., et al. (2018). Gut microbiota composition in patients with newly diagnosed bipolar disorder

- and their unaffected first-degree relatives. *Brain Behav. Immun* [Internet]. 75, 112–118. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.026>
142. Hamdani, N., Boukouaci, W., Hallouche, M.R., Charron, D., Krishnamoorthy, R., Leboyer, M., Tamouza, R., 2015. Resolution of a manic episode treated with activated charcoal: evidence for a brain-gut axis in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 49 (12), 1221–1223.
143. Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C et al. Adjunctive Probiotic Microorganisms To Prevent Rehospitalization In Patients With Acute Mania: A Randomized Controlled Trial. *Bipolar Disord* [Internet]. 2018 Nov;20(7): 614-621. doi: 10.1111/bdi.12652
144. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Naissances prématurées. 10 février 2018. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
145. Pierre Alexis Geoffroy, Bruno Etain, Stéphane Jamain, Frank Bellivier, Marion Leboyer. [Trouble bipolaire à début précoce: validation par les études de mélange et les biomarqueurs.]. *Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie*, Canadian Psychiatric Association, 2013, 58 (4), pp.240-248. inserm-00811694
146. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth : a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-1127-1>
147. Preisig M, Strippoli MF, Castelao E, Ries K, Gholam-rezaee M, Marquet P, et al. The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder : A controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;190:26–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.005>
148. Post RM, Altshuler LL, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M, et al. Age at Onset of Bipolar Disorder Related to Parental and Grandparental Illness Burden. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016; 77(10)
149. Saisto T, Salmela-Aro K, Nurmi J.E, Halmesmaki E, 2001. Psychosocial characteristics of women and their partners fearing vaginal childbirth. *BJOG* 108, 492–498.
150. Storksen H.T, Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S, Eskild A, 2012. Fear of childbirth; the relation to anxiety and depression. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 91, 237–242.
151. Post RM, Leverich GS, Xing G, et coll. Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Development and Psychopathology*. 2001 [cited 2011 March 12];13(3):581–598.

152. Etain B, Henry C, Bellivier F, et coll. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2008 December [cited 2011 March 12];10(8):867–876.
153. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, et coll. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Archives of General Psychiatry*. 2008 April [cited 2011 November 13];65(4):395–407.
154. Carlson AL, Xia K, Azcarate-peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, et al. Archival Report Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;83(2):148–59. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
155. Orri M, Gunnell D, Richard-devantoy S, Bolanis D, Boruff J, Turecki G, et al. Articles In-utero and perinatal influences on suicide risk : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019;0366(19):1–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30077-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30077-X)
156. Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring : a cohort study. 2004;1135–40.
157. Guth C, Jones P, Murray R. Familial psychiatric illness and obstetric complications in early-onset affective disorder. A case-control study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1993 October [cited 2011 March 7];163:492–498.
158. Taylor, M. A. & Abrams, R. (1981) Early- and late- onset bipolar illness. *Archives of General Psychiatry*, 38, 5861.
159. Buoli M, Bertino V, Caldiroli A, Dobrea C, Serati M, Ciappolino V, et al. Are obstetrical complications really involved in the etiology and course of schizophrenia and mood disorders ? *Psychiatry Res* [Internet]. 2016;241:297–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.014>
160. Scott J, Mcneill Y, Cavanagh J, Cannon M, Ay RM. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder Systematic review. 2002;(1987).
161. Zhao J, Zhao Y, Du M, Binns CW, Lee AH. Does Caesarean Section Affect Breastfeeding Practices in China ? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-017-2369-x>

162. Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation , duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-0876-1>
163. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* [Internet]. 2017;66(4):515–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>

SERMENT

- ❖ En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- ❖ Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- ❖ Admis 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.

Résumé

Introduction

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble neurodéveloppemental et un enjeu majeur de santé publique. La naissance par césarienne influence la composition du microbiote intestinal et la maturation du système immunitaire, qui sont impliqués dans le neurodéveloppement et la pathogénie du TB.

Objectif

Etudier l'effet de la naissance par césarienne sur les caractéristiques cliniques liées à la sévérité du TB en utilisant les données de la cohorte française et multicentrique FondaMental Academic Centers of Expertise for Bipolar Disorders (FACE-BD).

Méthode

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective et analysé les conduites suicidaires, le type de TB, l'âge de début du trouble, le nombre d'épisodes dépressifs, maniaques, mixtes, la présence de caractéristiques psychotiques et la nature du premier épisode chez 1906 patients bipolaires, en fonction de leur mode de naissance.

Résultats

La naissance par césarienne était associée à un risque plus élevé de développer un trouble bipolaire de début précoce (≤ 18 ans) après ajustement sur le sexe (OR 1.72, 95%CI [1.20-2.48] $p=0.0003$) et à un risque moins élevé de tentative de suicide grave non violente (OR 0.34, 95%CI [0.14-0.84] $p=0.02$). Il n'y avait pas d'association entre la naissance par césarienne et les autres critères de sévérité étudiés.

Conclusion

Notre étude montre une association entre la naissance par césarienne et un risque plus élevé de développer un trouble bipolaire de début précoce dans un large échantillon de patients bipolaires français. Des études prospectives permettant un meilleur contrôle des facteurs de confusion sont nécessaires pour confirmer le résultat de notre étude.

Mots clés : trouble bipolaire, naissance, césarienne, microbiote intestinal, début précoce