



HAL
open science

Liens entre troubles de l'humeur et méningiome : revue de littérature

Thibault Léger

► **To cite this version:**

Thibault Léger. Liens entre troubles de l'humeur et méningiome : revue de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02962674

HAL Id: dumas-02962674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962674v1>

Submitted on 9 Oct 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.

U.F.R. SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE : 2020

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Thibault LÉGER

NÉ LE 28/061988 À Limoges

Présentée et soutenue publiquement le 15/09/2020

**LIENS ENTRE TROUBLES DE L'HUMEUR ET
MÉNINGIOME : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président du Jury : M. le Professeur Olivier GUILLIN

Directeur de Thèse : Mme le Docteur Caroline QUEÏNNEC

Membres du jury : M. le Professeur Stéphane DERREY et

M. le Maître de conférences universitaire David WALLON

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS	
----------------------------	--

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie

Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
-------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)
905)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 03 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,
Veuillez recevoir tous mes remerciements et l'expression de ma plus profonde reconnaissance
pour votre enseignement précieux et votre humanité.

A Monsieur le Professeur Stéphane DERREY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères
remerciements et le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Maitre de Conférence Universitaire David WALLON,

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Votre présence dans ce
jury m'honore. J'espère avoir l'occasion dans le futur de travailler en lien avec vous.

A Madame le Docteur Caroline QUEINNEC,

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer dans ce travail de thèse, de m'avoir soutenu
tout au long de mon internat. Je suis honoré de te compter dans mon jury, heureux de t'avoir
comme chef de service, et plus simplement de te connaître. Il n'y aurait pas assez de place ici
pour te dire ce que je te dois et continuerais à te devoir. J'ai hâte de travailler avec toi et
l'équipe.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

INTRODUCTION

CONNAISSANCES ACTUELLES DE LA LITTÉRATURE

I. TROUBLES DE L'HUMEUR

1.1. Introduction des troubles de l'humeur

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Prévalence générale

1.2.1.1. Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé

1.2.1.2. Prévalence du trouble bipolaire

1.2.1.3. Notion de polarité des troubles bipolaires

1.2.2. Prévalence en fonction de l'âge

1.2.2.1. Trouble unipolaire et dépression

1.2.2.2. Trouble bipolaire

1.2.3. Prévalence en fonction du sexe

1.2.3.1. Dans l'épisode dépressif caractérisé

1.2.3.2. Dans le trouble bipolaire

1.2.4. Prévalence en fonction d'autres données socio-démographiques

1.2.4.1. Données géographiques, ethnoculturelles

1.2.4.2. Statut familial

1.2.4.3. Statut socioprofessionnel

1.3. Clinique et classifications internationales des troubles de l'humeur

1.3.1. Clinique de l'épisode dépressif caractérisé

1.3.2. Classification internationale de l'épisode dépressif caractérisé

1.3.3. Clinique du trouble bipolaire

1.3.4. Classification du trouble bipolaire

1.3.5. Différences cliniques de l'épisode dépressif du trouble unipolaire versus bipolaire

1.4. Conséquences et morbidité

1.4.1. Tentative de suicide et suicide

1.4.2. Mortalité par accident, conséquences médico-légales

1.4.3. Comorbidités psychiatriques : addictives et troubles anxieux principalement

1.4.3.1. Dans l'épisode dépressif caractérisé et le trouble unipolaire

1.4.3.2. Dans le trouble bipolaire

1.4.4. Comorbidités non psychiatriques

1.4.5. Concept de démence vésanique et évolution cognitive des troubles bipolaires

1.4.6. Espérance de vie finale

1.4.7. Relation entre les différents troubles de l'humeur

1.5. Facteurs de risque des troubles de l'humeur

1.5.1. Génétique

1.5.1.1. Génétique de la dépression

- 1.5.1.2. Génétique du trouble bipolaire
- 1.5.1.3 Conclusion de la génétique des troubles de l'humeur
- 1.5.2 Traits de personnalité et facteurs de risques environnementaux
 - 1.5.2.1 Développement psychoaffectif précoce, phase primordiale dans les troubles de l'humeur
 - 1.5.2.1.1 Dépression
 - 1.5.2.1.2 Trouble bipolaire
 - 1.5.2.2 Stress environnemental et mauvaises stratégies de coping dans la dépression
 - 1.5.2.3 Rigidité cognitive et dépression
 - 1.5.2.4 Post et théorie du Kindling dans les troubles bipolaires
 - 1.5.2.5 Traits de personnalité
- 1.6. Neurocognition des troubles de l'humeur
 - 1.6.1 Neurocognition des troubles unipolaires et épisode dépressif caractérisé
 - 1.6.1.1. En phase euthymique
 - 1.6.1.2. En phase dépressive
 - 1.6.2. Neurocognition du trouble bipolaire
 - 1.6.2.1. En phase euthymique
 - 1.6.2.2. En phase dépressive
 - 1.6.2.3. En phase maniaque
 - 1.6.2.4 Tableau recapitulatif des patterns neurocognitifs
 - 1.6.3. Comparatif neuropsychologique : dépression unipolaire versus bipolaire
 - 1.6.4. Conclusion de la neurocognition
- 1.7. Neuroimagerie des troubles de l'humeur
 - 1.7.1. Anomalies d'état et de trait
 - 1.7.2. Rappels concernant la neuroimagerie
 - 1.7.2.1. En imagerie structurelle
 - 1.7.2.2. En imagerie fonctionnelle
 - 1.7.3. Troubles de l'humeur en imagerie structurelle
 - 1.7.3.1. Imagerie structurelle et maturation cérébrale
 - 1.7.3.2. Imagerie structurelle de l'épisode dépressif caractérisé
 - 1.7.3.3. Imagerie structurelle et Trouble bipolaire
 - 1.7.3.4 Différences structurelles dans la dépression et unipolaire versus bipolaire
 - 1.7.4. Troubles de l'humeur en imagerie fonctionnelle
 - 1.7.4.1. Imagerie fonctionnelle dans l'épisode dépressif caractérisé
 - 1.7.4.2. Imagerie fonctionnelle du trouble bipolaire
 - 1.7.5. Conclusion de la neuroimagerie
- 1.8. Hypothèses neurobiologiques des troubles de l'humeur
 - 1.8.1. Les hypothèses monoaminergiques des troubles de l'humeur

- 1.8.1.1 Rappels physiologiques
- 1.8.1.2 Hypothèse monoaminergique
- 1.8.1.3 Hypothèse des récepteurs monoaminergiques
- 1.8.1.4 Glutamatergique / gabaergique
- 1.8.1.5 Hypothèse monoaminergique de l'expression génique et hypothèse neurotrophique

- 1.8.2. Hypothèse neurotrophique des troubles de l'humeur
 - 1.8.2.1 Rappels sur les neurotrophines
 - 1.8.2.1.1 Les neurotrophines
 - 1.8.2.1.2 CREB

 - 1.8.2.2 BDNF et dépression
 - 1.8.2.3. Résumé des anomalies neurotrophiques dans l'épisode dépressif caractérisé
 - 1.8.2.4. Résumé des anomalies neurotrophiques dans le trouble bipolaire

- 1.8.3. Hypothèses hormonales
 - 1.8.3.1 Axe corticotrope (HPA) et troubles de l'humeur
 - 1.8.3.1.1 HPA et dépression
 - 1.8.3.1.2 HPA et bipolarité
 - 1.8.3.1.3 Rôle central de la CRH et des glucocorticoïdes dans les troubles de l'humeur

 - 1.8.3.2 Hormones sexuelles et troubles de l'humeur
 - 1.8.3.2.1 Rappels sur les stéroïdes sexuels
 - 1.8.3.2.2 Œstrogènes
 - 1.8.3.2.3 Progestérone
 - 1.8.3.2.4 Androgènes

- 1.8.4 Hypothèse neuro-inflammatoire
 - 1.8.4.1 Épisode dépressif caractérisé et rôle de la glie
 - 1.8.4.2 Épisode dépressif caractérisé et cytokines
 - 1.8.4.3 Trouble bipolaire, inflammation et immunosenescence
 - 1.8.4.3.1 "Inflammaging" dans le trouble bipolaire
 - 1.8.4.3.2 Immunosenescence dans le trouble bipolaire
 - 1.8.4.3.3 Hypothèse infectieuse du trouble bipolaire

II. MÉNINGIOME

2.1. Définition

2.2. Historique

2.3. Classifications

2.3.1. Années 1990, études de la Mayo Clinic, les marqueurs d'agressivité

2.3.2. Classification histologique et grading

2.3.3. Classification topographique

2.4. Épidémiologie des méningiomes

2.4.1 Épidémiologie mondiale

2.4.2 Épidémiologie française

2.4.3 Épidémiologie selon le sexe

2.4.4 Épidémiologie selon l'âge

2.5. Facteurs de risque

2.5.1 Génétique

2.5.1.1 Mutation du gène NF2

2.5.1.2 Facteurs de croissance (inactivation protéine 4.1)

2.5.1.3 Facteur d'agressivité (télomérase)

2.5.1.4 Autres régions chromosomiques et maladies orphelines

2.5.2 Facteurs intrinsèques autres

2.5.2.1 Terrain allergique et auto-immun

2.5.2.2 Diabète, HTA, obésité, syndrome métabolique

2.5.3 Facteurs de risque extrinsèques et environnementaux

2.5.3.1 Traumatisme crânien

2.5.3.2 Radiations ionisantes et non ionisantes

2.5.3.3 Virus et infections

2.5.3.4 Pesticides et métaux lourds

2.5.3.5 Tabac et alimentation

2.5.3.6 Antécédents familiaux

2.5.3.7 Hormones sexuelles féminines

2.5.4 Cas des méningiomes multiples

2.6. Clinique

2.6.1. Généralités cliniques et thérapeutique symptomatique des tumeurs cérébrales

2.6.1.1 Généralités cliniques des tumeurs cérébrales

2.6.1.2 Thérapeutique symptomatique découlant de la question épineuse des tumeurs cérébrales

2.6.2 Clinique des méningiomes

2.6.3 Focus sur la question des méningiomes frontaux et de leurs manifestations psychiatriques.

2.6.3.1 Rappel anatomique et fonctionnel du cortex pré frontal.

2.6.3.2 Approche lésionnelle

2.6.3.2.1 syndrome frontal inhibé ou pseudo déprimé

2.6.3.2.2 syndrome frontal pseudo psychopathique ou pseudo maniaque

2.6.3.2.3. La question de la latéralisation dans cette approche

2.6.4 Défenses maniaques activées par l'émergence du diagnostic d'une maladie grave

2.7 Conséquences et morbidité

2.7.1 Survie

2.7.2 Récidive

2.7.3 Rupture hémorragique

2.7.4 Métastases extra crâniennes

2.8 Imagerie

2.8.1 Généralités

2.8.2 Signes radiologiques de malignité

2.9 Hypothèses physiopathologiques

2.9.1. Hypothese neurotrophique

2.9.1.1 BDNF

2.9.1.2 NGF

2.9.1.3 EGF, FGF, TGF beta

2.9.1.4 Facteur angiogenique : VEGF

2.9.1.5 Résumé des facteurs neurotrophique

2.9.2.5.1 Sur culture, in vitro

2.9.2.5.2 Sur prelevement peripherique, in vivo

2.9.2 Hypothèse inflammatoire et proteines de l'inflammation

2.9.2.1 Interleukine 6

2.9.2.2 Autres interleukines et cytokines

2.9.2.3 Cox 2

2.9.2.4 Résumé des facteurs inflammatoires

2.9.2.4.1 Sur culture, in vitro

2.9.2.4.2 Sur prelevement peripherique, in vivo

2.9.3 Hypothèse hormonale

2.9.3.1 Hormones du stress, axe corticotrope

2.9.3.2 Hormones sexuelles

2.9.3.3 Axe somatotrope : GHRH, GH, IGF1

2.9.3.4 Axe lactotrope : prolactine

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ABRÉVIATIONS UTILISÉES POUR CE TRAVAIL

A

ACC	Cortex cingulaire antérieur
ADC	Coefficient apparent de diffusion (mesure de la microstructure de SB)
AD	Antidépresseurs
APA	American Psychiatric Association
ASL	Arterial Spin Labeling (méthode d'imagerie fonctionnelle par IRM)

B

BA	Brodmann's Area
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BHE	Barrière hémato-encéphalique

C

CIM10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} édition
CNVs	Variations du nombre de copies
CHT	Corticotropin releasing hormone test ou test de suppression d'ACTH
CRP	C reactive proteïne

D

DA	Dopamine
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto-temporale
DTI	Imagerie par Tenseur de Diffusion (méthode d'imagerie structurale par IRM)
DST	Dexamethasone suppression test ou test de suppression à la dexaméthasone
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4 ^{ème} édition, 1994
DSM IV-R	Diagnostic and Statistical Manual, 4 ^{ème} édition Revisitée, 2000
DSM V	Diagnostic and Statistical Manual, 5 ^{ème} édition, 2013

E-F-G

E1	(O)estrone
E2	(O)estradiol ou 17- β - estradiol
E3	(O)estriol
ECT	Électroconvulsivothérapie
EDC	Épisode dépressif caractérisé, terme DSM 5 pour dépression
EDM	Épisode dépressif majeur, terme DSM 4 pour dépression
ELS	Early life events, événements précoces de vie
EGF	Epidermal growth factor
FA	Indice d'anisotropie fractionnaire (mesure la direction et la cohérence de la SG)
FE	Fonctions exécutives
GABA	Acide γ -amino-butérique
GDB	Goal directed behaviour ou comportement vers un objectif
GR	Récepteurs aux glucocorticoïdes
GSK-3	Protéine kinase (glycogène kinase) 3
GWAS	Genome wide association studies

H-I-J-K-L

HAS	Haute Autorité de Santé
HD	Hémisphère droit
HG	Hémisphère gauche

HTA	Hypertension artérielle
HPA	Axe hypothalamus - hypophyse - surrénale
IL	Interleukine
IMAO	Inhibiteur de monoamine oxydase
IRM(f)	Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)
IRSNa	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

M-N-O

MCV	Maladie Cardio-vasculaire
MMD	Maladie maniaco-dépressive, terme ancien pour TB
MMs	Méningiome ou méningiomes multiples
MR	Récepteurs aux Minéralocorticoïdes
MTI	Cf DTI
NA	Noradrénaline
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio

P-Q-R

PCC	Cortex cingulaire postérieur
PET	Tomographie par émission de positons
PG	Population générale
PGE 2	Prostaglandine E2
PMD	Psychose maniaco dépressive
PKC	Protéine Kinase
PTBE	Œdème péri tumoral (issu de péri tumoral brain œdema)
RR	Risque Relatif

S-T-U

SB	Substance blanche
SG	Substance grise
SNC	Système nerveux central
SNP	Single nucleotide polymorphisms
SS	Steroïdes sexuels
TBARS	Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TB	Trouble bipolaire
TB I	Trouble bipolaire de type I
TB II	Trouble bipolaire de type II
TCC	Thérapie cognitivo-comportementale
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha ou cachexine (cytokine de l'inflammation)
TP	Trouble de personnalité
UP	Unipolaire

V-W-X-Y-Z

VBM	Voxel Based Morphometry (méthode d'imagerie structurale par IRM)
WES	Whole-exome sequencing

Chiffres

5-HT	Sérotonine
------	------------

INTRODUCTION

Comme nous le rappelle le Professeur Camus (1), historiquement et jusqu'à l'avènement de la neuroimagerie dans les années 80, les relations entre troubles de l'humeur et tumeurs cérébrales n'étaient envisagées qu'en termes de diagnostics différentiels et dans un rapport d'exclusion, surtout dans leur localisation frontale et le registre psycho-comportemental.

Cependant la mise en évidence, dans le service de psychiatrie pour personnes âgées au Centre Hospitalier du Rouvray, de plusieurs cas de troubles de l'humeur documentés avec méningiomes associés, nous a poussé à réinterroger cette association au-delà de la fréquence statistique des deux troubles et de l'accès plus systématique à la neuroimagerie.

Le concept de comorbidité n'est pas simple en psychiatrie, il est d'ailleurs initialement défini en médecine interne (2) comme :

- L'existence ou l'apparition d'un autre trouble, quel qu'il soit, au cours de l'évolution de la maladie étudiée.
- Ou le risque relatif pour un sujet présentant un trouble de recevoir le diagnostic d'un autre trouble supplémentaire.

Kaplan (3) précise ce concept et l'adapte à la psychiatrie en différenciant 3 types de comorbidité.

- La comorbidité "diagnostique" avec une co-occurrence symptomatique (exemple : trouble anxiodépressif).
- La comorbidité "pathogénique" et la notion de complication secondaire (exemple : agoraphobie secondaire au trouble panique)
- La comorbidité "pronostique" avec la notion de risque relatif (exemple : alcoolisme secondaire à la dépression).

Appliqués à notre sujet, les rapports entre les troubles de l'humeur et les méningiomes cérébraux, nous pouvons concevoir cinq axes principaux :

- 1 : le trouble de l'humeur favorise l'apparition du méningiome.
- 2 : le méningiome favorise l'apparition du trouble de l'humeur.
- 3 : l'existence d'un ou plusieurs facteurs de vulnérabilité (génétique, endocrinien, immunologique, neurotrophique, psychologique...) favorise l'apparition à la fois du trouble de l'humeur et du méningiome.
- 4 : un biais nosographique permet l'association du trouble de l'humeur et du méningiome car un certain nombre de signes sont communs et non spécifiques, ou à l'inverse les deux maladies sont artificiellement séparées mais devraient être incluses dans le même syndrome.
- 5 : la comorbidité entre les deux est un artefact statistique lié soit à la fréquence des deux troubles (ou un facteur comme l'âge), soit au fait que la prise en charge de l'une des maladies favorise la découverte de l'autre (exemple de la découverte d'un méningiome à la suite d'un scanner cérébral réalisé dans le cadre du trouble de l'humeur).

L'objectif de ce travail relativement théorique, est donc de rassembler les données de la littérature afin de trancher sur l'axe le plus probable d'association entre ses deux affections.

PARTIE I : REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 Introduction des troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur (dépression, dysthymie et trouble bipolaire) sont passés à la postérité au travers de grands personnages historiques qui auraient présenté ces affections, qu'il s'agisse d'hommes politiques comme Winston Churchill et probablement Napoléon, d'artistes comme Schumann, Dalida, Hemingway, de scientifiques comme Newton ou de professionnels de santé reconnus comme la psychologue Kay Redfield Jamison.

L'OMS classait en 1997 le trouble unipolaire (UP) au quatrième rang mondial des pathologies les plus handicapantes. Selon le dernier rapport du communiqué de Genève de 2017 de l'OMS, la dépression (unipolaire et bipolaire) est au premier rang mondial en termes de handicap, juste devant les maladies cardio-vasculaires. L'OMS note également depuis 2011 que les UP occupent la troisième place parmi les causes de morbidité (derrière les maladies cardio-vasculaires et oncologiques) et que des prévisions prévoient que la dépression passera en tête des causes mondiales de morbidité d'ici 2030 (4).

Le trouble bipolaire (TB) représente quant à lui actuellement la sixième cause de handicap mondial. Ainsi, les patients bipolaires ont une espérance de vie réduite de 10 ans en moyenne par rapport à la population générale. Le retard diagnostique reste important, puisque l'on retrouve un délai moyen de dix ans entre l'apparition des premiers symptômes évocateurs de trouble bipolaire et l'instauration d'un traitement adapté (5). Une autre étude a montré que 69 % des patients bipolaires recevaient un premier diagnostic erroné, et qu'il fallait compter en moyenne 4 avis médicaux différents avant de recevoir le bon diagnostic (6).

L'un des enjeux principaux actuels en psychiatrie est donc de dépister le plus précocement possible le trouble bipolaire et d'introduire un traitement adapté afin de permettre aux patients d'améliorer leur devenir social.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Prévalence générale

1.2.1.1. Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé

La prévalence de l'épisode dépressif majeur puis caractérisé a été étudiée sur de grandes populations à partir des années 80-90 au travers de deux études américaines majeures : l'étude ECA (7) et l'étude NCS (8,9). Par la suite, les populations européennes ont été étudiées notamment par l'étude ESEMeD (11). Nous proposons un tableau récapitulatif de ces études.

Etudes	ECA : The Epidemiologic Catchment Area study (7)	NCS : The National Comorbidity Survey (9)	National Comorbidity Survey Replication - NCS-R (8)	NESARC : The National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions (10)	ESEMeD (11)	Lépine JP et al. (12)
Caractéristiques	1979-1981 18571 sujets américains	1990-1992 5877 sujets américains	2001-2003 9282 sujets américains	2001-2002 43093 sujets	2001-2003	2005 français

	critère DSM III	critère DSM III R	critère DSM IV	américains avec conduites addictives critère DSM IV	21425 sujets européens (6 pays) critère DSM IV	critère DSM IV
Prévalence sur un an	3%	8.6%	6.6%	5.28%	4,2 % pour les 6 pays européens 6% pour la France	6 % pour la France
Prévalence vie entière	5,2%	14.9%	16.2%	13.23%	14% tous pays confondus 24,1 % pour la France	21,4% pour la France

Pour conclure, la prévalence globale sur 12 mois est située entre 4 et 7% dans l'ensemble des pays, et la prévalence actuelle vie entière du trouble dépressif se situe entre 3% et 24% en population générale mondiale selon la localisation géographique (cf. prévalence par zone géographique, chapitre 1.3.4.1).

La France arrive en première position, avec un taux compris entre 21,4% et 24,1% de prévalence vie entière d'EDC en population générale, selon les études. Elle reste le pays le plus touché par les EDC, en dehors des études portant sur des zones de conflits armés. Les Etats-Unis arrivent en deuxième rang avec une prévalence de 14 à 19% vie entière d'EDC selon les différentes études. Selon l'étude européenne ESEMed, 21% des Français ont recours aux psychotropes dans l'année contre seulement 12% des autres pays de l'étude (11).

Concernant la question d'une éventuelle augmentation de la fréquence de la dépression, on peut répondre que, certes les chiffres sont en augmentation depuis les années 1980, mais les critères diagnostiques ont évolué. De même, on peut supposer que ce phénomène d'augmentation des chiffres est en partie dû à un effet cohorte (augmentation de prévalence des EDC dans les cohortes les plus jeunes) et à un effet période (idée selon laquelle la période actuelle serait plus pourvoyeuse de stress). Afin d'étudier correctement l'effet période, des études longitudinales sont nécessaires. Or, celles-ci sont peu fréquentes et l'étude de Murphy JM et al (13) nous apporte la conclusion qu'il paraît hasardeux de conclure sur l'effet période. En d'autres termes, il paraît incertain de conclure que la fréquence de la dépression est en augmentation.

1.2.1.2. Prévalence du trouble bipolaire

La prévalence vie entière du trouble bipolaire de type I est estimée à 0,4 %- 1,6% selon l'ensemble des études. Celle du trouble bipolaire de type II est estimée à 0,3%-1,2% selon l'ensemble des études. La prévalence vie entière du spectre bipolaire est estimée à 1,5%-6% selon l'ensemble des études (14) . En population clinique psychiatrique, la prévalence des troubles bipolaires représenterait entre 10% et 15% des patients. (15-16)

1.2.1.3. Notion de polarité des troubles bipolaires

Entre 45% et 70 % des patients bipolaires ont une polarité dominante, ce qui signifie que deux tiers des épisodes thymiques se font sur le même pôle. 60% ont une polarité dépressive et 40 % une polarité (hypo)maniaque. (17-18-19)

1.2.2. Prévalence en fonction de l'âge

1.2.2.1. Trouble unipolaire et dépression

L'âge est le premier facteur de risque. La période à risque le plus élevé correspond à la tranche d'âge 18-44 ans. En moyenne, le premier épisode dépressif majeur apparaît aux alentours de 30 ans, mais on assiste à une diminution progressive de son âge de début dans l'ensemble de la littérature actuelle. La prévalence d'un épisode dépressif majeur augmente avec l'âge jusqu'à 50-64 ans, puis diminue. L'âge médian de début du trouble dépressif unipolaire varie en fonction des études, allant de 25,6 ans à 32 ans. (20)

L'étude de Zisook et al (21) a tenté de définir sur environ 4000 patients des sous-groupes en fonction de l'âge de début du trouble dépressif. Ce travail montre que les sujets présentant un épisode dépressif majeur tôt dans leur vie auront une altération de leur qualité de vie et de leur fonctionnement social, des comorbidités associées plus fréquentes et importantes et un risque suicidaire plus important que ceux présentant un épisode dépressif majeur à un âge plus important.

1.2.2.2. Trouble bipolaire

Initialement décrit par Kraepelin dans ses premières études autour de 30 ans, l'âge de début des troubles bipolaires se situe entre 15 et 25 ans dans la majeure partie des études épidémiologiques. (22) Cependant, des formes à début précoce comme tardif ne sont pas exceptionnelles dans les troubles bipolaires comme le prouvent plusieurs études.

Les études de Bellivier et al (23) (24) précisent finalement 3 pics d'apparition des troubles : à 17.4 ans, 25.1 ans et 40.4 ans. Suite à ces études qui ont par la suite été répliquées, on définit de façon consensuelle les troubles bipolaires à début précoce (début des troubles avant l'âge de 18 ans) et les troubles bipolaires à début tardif (début des troubles après l'âge de 45 ans).

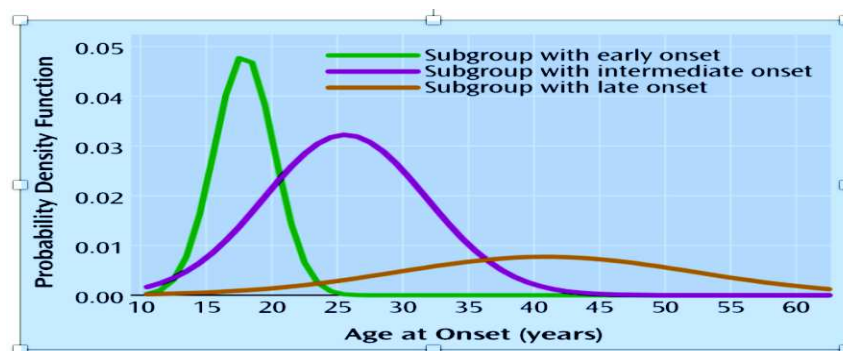


Figure 1 : Les 3 pics de début de la maladie bipolaire, Bellivier et al (24)

L'évolution est souvent marquée par la récurrence, puisqu'entre 85% et 90% des patients ayant présenté un premier épisode maniaque feront des récurrences. La récurrence surviendra en général dans les deux ans suivant l'épisode inaugural (25). La majorité des récurrences est dépressive avec 2,5 épisodes dépressifs pour 1 épisode (hypo)maniaque ou mixte. La durée moyenne d'un épisode est de 4 à 13 mois, en sachant que les phases maniaques sont souvent plus courtes que les phases dépressives et le début d'apparition plus brutal. L'intervalle d'euthymie entre les épisodes est en général de 12 mois, cependant il arrive assez fréquemment (dans 5% à 15% des TB I) que les phases de décompensation soient rapprochées au-delà de 4 épisodes thymiques par an. On parlera alors de trouble bipolaire à cycles rapides. (26)

Dans le cadre des troubles bipolaires à début précoce, l'évolution est plus sévère avec davantage d'épisodes de décompensation, une résistance accrue aux traitements thymorégulateurs, des antécédents familiaux de trouble de l'humeur plus fréquents et de manière générale une morbidité accrue. (27-28-29)

1.2.3. Prévalence en fonction du sexe

1.2.3.1 Dans l'épisode dépressif caractérisé :

Le ratio H/F est de 0,5. La prévalence vie entière de l'EDC est de 10-25% pour les femmes, globalement de 17% en population mondiale. La prévalence vie entière de l'EDC est de 5-12% pour les hommes, globalement de 9% en population mondiale. (8-10)

1.2.3.2. Dans le trouble bipolaire :

Le sexe ratio H/F est de 1(14). Les femmes présentent plus fréquemment un TB II (29% versus 15.3%), 70-90% des cycles rapides (26), et plus d'épisodes mixtes (30). Les hommes présentent plus de TB I (70% versus 84%) (31) (32).

1.2.4. Prévalence en fonction d'autres données sociodémographiques

1.2.4.1. Données géographiques, ethnoculturelles :

Dans l'épisode dépressif, la prévalence varie notamment en fonction de la géographie : entre 3% au Japon et 21,4 % en France. Il est à noter qu'il n'existe pas de gradient pauvreté / dépression. Le taux de prévalence de l'EDC ne paraît pas lié ni à l'ethnie, ni à la culture (14).

En revanche, la prévalence vie entière du trouble bipolaire est plus constante d'un pays à l'autre (entre 0,3% à Taiwan et 1,5 % en Nouvelle Zélande) (14). Cependant, si la fréquence du TB n'est pas influencée par l'origine ethnoculturelle, des variations cliniques existent. Des études réalisées dans les pays du Maghreb tendent à montrer une certaine variation, avec une fréquence des épisodes maniaques supérieure aux épisodes dépressifs. Le rôle du climat méditerranéen plus lumineux, plus sec et plus chaud pourrait jouer un rôle dans la polarité. La deuxième explication évoquée serait celle des changements de rythmes sociaux, comme le jeûne du ramadan, induisant un changement dans le rythme circadien des repas et du sommeil. Ces résultats ne sont que des pistes puisque recueillis sur une population restreinte (33).

	Annual Rate/ 100 (SE)†	Lifetime Rate/100 (SE)		
		Overall	Females	Males
United States	3.0 (0.18)	5.2 (0.24)	7.4 (0.39)	2.8 (0.26)
Edmonton, Alberta	5.2 (0.45)	9.6 (0.60)	12.3 (0.93)	6.6 (0.73)
Puerto Rico	3.0 (0.49)	4.3 (0.59)	5.5 (0.91)	3.1 (0.72)
Paris, France	4.5 (0.65)	16.4 (1.16)	21.9 (1.80)	10.5 (1.39)
West Germany‡	5.0 (1.13)	9.2 (1.50)	13.5 (2.46)	4.4 (1.56)
Florence, Italy	...	12.4 (1.33)	18.1 (2.16)	6.1 (1.40)
Beirut, Lebanon	...	19.0 (1.76)	23.1 (2.63)	14.7 (2.25)
Taiwan	0.8 (0.09)	1.5 (0.12)	1.8 (0.19)	1.1 (0.16)
Korea	2.3 (0.22)	2.9 (0.24)	3.8 (0.38)	1.9 (0.29)
Christchurch, New Zealand	5.8 (0.70)	11.6 (0.96)	15.5 (1.51)	7.5 (1.14)

Figure 2 : répartition du trouble dépressif
étude bipolaires selon étude Weissman et al (14)

	Lifetime Rate/100 (SE)			
	Overall	Females	Males	F/M Ratio (SE)
United States	0.9 (0.10)	1.0 (0.15)	0.8 (0.14)	1.2 (.22)
Edmonton, Alberta	0.6 (0.16)	0.5 (0.21)	0.7 (0.25)	0.7 (.51)
Puerto Rico	0.6 (0.23)	0.5 (0.27)	0.8 (0.38)	0.6 (.74)
West Germany†	0.5 (0.37)	1.0 (0.71)	0.0
Taiwan	0.3 (0.06)	0.3 (0.07)	0.3 (0.09)	1.0 (.36)
Korea	0.4 (0.09)	0.2 (0.09)	0.6 (0.16)	0.3 (.53)
Christchurch, New Zealand	1.5 (0.36)	1.2 (0.45)	1.7 (0.56)	0.7 (.50)

Figure 3 : répartition des troubles majeur selon
Weissman et al (14)

1.2.4.2. Statut familial

Les personnes vivant seules (divorcées, séparées, veuves) présentent plus fréquemment des épisodes dépressifs caractérisés que les personnes vivant en couple (14).

Ceci est également retrouvé sans distinction chez les patients présentant un trouble unipolaire et chez les patients présentant un trouble bipolaire. Ainsi, seulement 25 % des sujets bipolaires vivent en couple (34) (35). La maladie perturbe non seulement les conjoints, mais aussi l'ensemble de l'entourage. 90% des proches expriment une détresse proportionnelle à l'étendue des troubles.

1.2.4.3. Statut socio-professionnel

La dépression suit un gradient socio-économique. Comparativement aux personnes qui occupent un emploi de cadre, ceux qui travaillent comme ouvrier ou employé ont un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer un épisode dépressif caractérisé (36). De plus, Kessler et al (9) retrouvent que la prévalence vie entière de l'épisode dépressif caractérisé est plus importante chez les sujets sans emploi, comparativement aux sujets qui travaillent. Les patients avec un trouble bipolaire ont une adaptation socio-professionnelle également perturbée. 51% d'entre eux n'occupent pas d'emploi rémunéré, 22.6% travaillent à temps partiel et 11% ont un emploi rémunéré à temps plein (37).

Les études comparant les patients avec trouble unipolaire et ceux présentant un trouble bipolaire n'ont pas retrouvé de différence significative entre ces deux groupes au niveau socio-professionnel (27) (38) (34).

Nous faisons la remarque suivante cependant : il est difficile de dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence, dans la mesure où peu de données sur la temporalité sont données dans ces études. Cependant, il nous semble que pour le trouble bipolaire il s'agisse davantage d'une conséquence.

1.3. Clinique et classifications internationales des troubles de l'humeur

Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique, il n'existe pas d'outil paraclinique indispensable au diagnostic des troubles de l'humeur. A l'heure actuelle, on dispose de deux classifications psychiatriques officielles : le DSM V depuis 2015 proposé par l'APA, et la CIM 10 depuis 1992 proposée par l'OMS.

L'évolution des classifications des troubles de l'humeur est marquée par un effet de pendule, pour reprendre l'expression des Pr. Guelfi et Bourgeois (25) :

- Le courant des splitters, prônant le morcellement des formes cliniques.
- Le courant des lumpers, prônant le regroupement en grands ensembles.
- A l'heure actuelle, on tend vers l'idée d'un continuum des troubles affectifs, qui s'élargit au point de vouloir réintégrer les troubles schizophréniques et les troubles bipolaires au sein du même spectre.

1.3.1 Clinique de l'épisode dépressif caractérisé et l'UP :

Tylee et al, dans l'étude DEPRES II (39), retrouvent sur 1884 patients les trois symptômes suivant les plus fréquents dans l'épisode dépressif caractérisé : une thymie basse 76%, une asthénie 73%, des troubles du sommeil 63%. 57 % des patients présentent une anxiété.

Types of symptoms during latest period of depression†	
depressed/sad/low mood	76%
tired/no energy/listless	73%
broken sleep/less sleep than normal	63%
emotional/cry a lot/want to cry	59%
anxious/nervous/fearful	57%
poor memory/difficulty in concentrating	51%
irritable	50%
change in appetite	40%
feel/felt worthless or inadequate	40%
apathy/no motivation	39%
constant worry	38%
reduced interest in hobbies/friends/acquaintances	37%
unwelcome thoughts which continually intrude/intruded on thinking	37%
feel/felt life is not worth living	34%
palpitations/feeling that heart is going too fast	34%
worry that comes and goes	33%
Concomitant medical condition during latest period of depression†	
total	65%
backache	21%
high/low blood pressure	18%
heart problem(s)	11%
migraine	11%
arthritis	10%

Figure 4 : Répartition et fréquence des symptômes dépressifs selon l'étude DEPRES II (39)

1.3.2 Classifications internationales de l'épisode dépressif caractérisé

Dans le DSM V, le terme d'épisode dépressif majeur ou EDM est remplacé par EDC (épisode dépressif caractérisé) car il ne correspondait pas tout à fait à la traduction anglaise et afin d'éviter l'ambiguïté sémantique avec le degré de sévérité ("majeur" n'étant pas le synonyme de sévère). Le critère d'exclusion du deuil a été supprimé considérant qu'il représente un facteur de stress susceptible d'engendrer une authentique dépression. Enfin, certaines spécificités de formes cliniques ont été précisées, tels que la détresse anxieuse et les formes du péri partum.

Cependant, le socle diagnostique de l'EDC reste conservé et ce dernier doit répondre à un certain nombre de critères établis. Les critères d'inclusion reposent sur la durée d'évolution d'au moins 15 jours, la présence d'un changement par rapport à l'état antérieur, et au moins 5 critères parmi la liste de 9 critères dont au moins 1 critère principal (*cf annexe 1*).

Les épisodes thymiques sont classés selon leur intensité : léger / moyen / sévère avec ou sans composante psychotique. La sévérité de l'épisode est fondée sur l'intensité et le nombre des symptômes, ainsi que le degré d'altération fonctionnelle et de souffrance.

- L'EDC léger : compte 5 ou 6 symptômes dépressifs et une capacité fonctionnelle conservée aux prix d'efforts importants.
- L'EDC sévère : compte 9 symptômes et une incapacité fonctionnelle totale.
- L'EDC moyen correspond à un état intermédiaire avec 7 ou 8 symptômes dépressifs.

On distingue des sous types selon des caractéristiques cliniques ou contextuelles : catatoniques, mélancoliques, anxieuses, atypiques, psychotiques, ou avec début en péri partum. L'EDC peut être isolé, récurrent, persistant, induit ou secondaire en fonction du contexte d'apparition et de son évolution.

1.3.3 Clinique du trouble bipolaire :

Cliniquement, la maladie bipolaire est définie par l'alternance de phases dépressives (*cf annexe 1*) et de phases d'exaltation de l'humeur soit hypomanie (*cf annexe 2*) ou manie (*cf annexe 3*) avec intervalles libres entre les accès. Il peut exister des états mixtes, correspondant à la cooccurrence de symptômes dépressifs et maniaques lors d'un même accès.

De plus, les symptômes thymiques ne doivent pas être dus aux effets d'une substance, ni être mieux expliqués par un autre trouble mental notamment un trouble schizophrénique ou schizo-affectif. Pour finir, les symptômes thymiques doivent être responsables d'une souffrance significative ou d'une altération du fonctionnement social ou professionnel.

1.3.4 Classifications internationales des troubles bipolaires :

Les classifications internationales sont au nombre de deux : DSM-V et CIM 10

Dans le DSM-V, les troubles bipolaires sont répartis et classés selon le type d'accès en 2 groupes principaux :

- Type I (*annexe 5*) : défini par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte.
- Type II (*annexe 6*) : défini par la présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés associés à au moins un épisode hypomaniaque.

Il définit par ailleurs :

- Cyclothymie (*annexe 7*) : existence pendant 2 ans de nombreuses périodes de symptômes hypomaniaques et de symptômes dépressifs, sans que soient présents

l'intégralité des critères de ces deux phases, et sans période libre de tout symptôme de plus 2 mois consécutifs.

- Cycles rapides : défini par au moins quatre épisodes thymiques (épisode dépressif, hypomane, maniaque, mixte) au cours d'une période des 12 derniers mois. La notion de cycles rapides s'applique aussi bien au TB I que TB II.

Le DSM quant à lui nous rappelle aussi que la présence ou non d'une composante catatonique et le caractère atypique doivent être précisés (26).

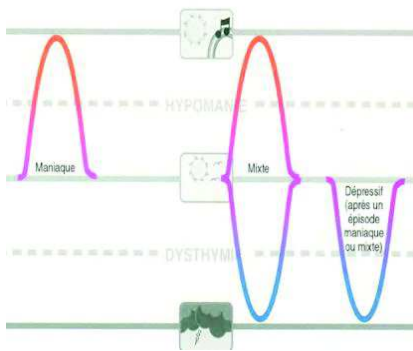


Figure 5 : Schématisation d'un TB I
D'après Stahl SM.

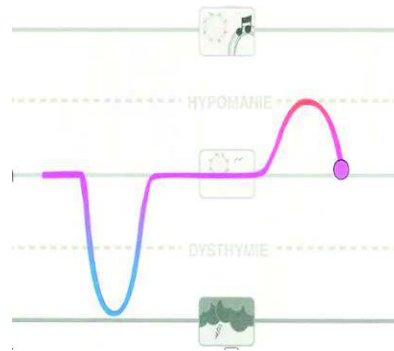


Figure 6 : Schématisation d'un TB II
D'après Stahl SM.

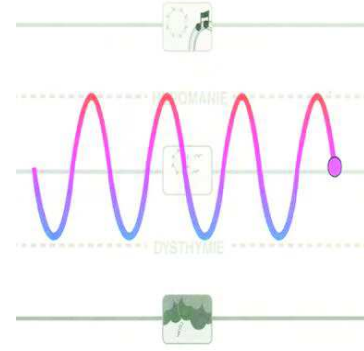


Figure 7 : Schémas d'une cyclothymie
D'après Stahl SM.

La CIM 10 ne compte qu'une catégorie de trouble bipolaire, en précisant néanmoins la polarité de l'épisode actuel, la sévérité, la présence ou non de troubles psychotiques associés.

Dans le dernier rapport de bonnes pratiques d'octobre 2017, l'HAS (40) rappelle la nécessité de définir la sévérité, la composante psychotique ou non, et l'évaluation suicidaire en trois niveaux : urgent ou sévère, modéré, faible.

1.3.5. Différences cliniques de l'épisode dépressif du trouble unipolaire versus bipolaire :

Il en existe 3 principalement : les éléments psychotiques, le caractère atypique de la dépression, et l'absence de ralentissement psycho moteur.

- Akiskal et collaborateurs dès 1983 (41) ont montré que les sujets bipolaires déprimés présentaient plus fréquemment des épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques que les sujets unipolaires. Rappelons au passage que la célèbre étude ECA (7) estime à 15.6% la proportion d'épisodes dépressifs majeurs avec symptômes psychotiques. Ohayon et al (42) l'estiment à 19%.
- Le ralentissement psychomoteur serait plus répandu dans le trouble unipolaire versus bipolaire selon Mitchell et al (43).

1.4. Conséquence et mortalité

Quatre grandes conséquences des TB prédominent :

- Mortalité par suicide
- Mortalité par accident
- Mortalité par comorbidité psychiatrique
- Mortalité par comorbidité non psychiatrique

1.4.1. Tentative de suicide et suicide

Globalement, les troubles de l'humeur tous confondus sont responsables de 50% à 80 % des décès par suicide.

La prévalence vie entière de la survenue d'une tentative de suicide est estimée entre 10 et 30% (44) (45) (46) (51) chez les sujets unipolaires. De plus, un homme souffrant de trouble unipolaire aura 20 fois plus de risque de décéder par suicide qu'en population générale (46).

Chez les patients bipolaires, la prévalence vie entière de la survenue d'une tentative de suicide est estimée entre 25 et 50% (51). Les patients déprimés bipolaires présentent encore plus d'idéations suicidaires que les sujets unipolaires.

Comparativement aux unipolaires, le risque léthal de la méthode utilisée est plus élevé chez les patients déprimés bipolaires (méthode, intention, planification, lésions physiques) (25). Ceci est confirmé par le nombre de suicides aboutis plus important (49) (50) (51).

Il existe une variation considérable des chiffres dans le temps concernant le taux de patients bipolaires décédés par suicide : initialement 19 % dans les premières études dans les années 90 (48), puis 10% dans les années 2000 (49), et 6% selon les dernières études (50). Cette diminution pourrait être en lien avec l'utilisation grandissante des sels de lithium et expliquer de la même façon l'écart important de chiffres quant aux tentatives de suicide entre patients bipolaires et unipolaires.

1.4.2. Mortalité par accident, conséquences médico-légales

Dans le trouble bipolaire, que ce soit lors des phases dépressives ou maniaques, les conséquences médico-légales existent, en matière civile comme pénale.

- Kraepelin lui-même le mentionne dès le début dans son relevé clinique : « *tendance aux larcins* », « *méfais* », « *extravagance* », le patient n'hésitant pas « *à voler ou exploiter autrui pour satisfaire ses caprices* ». Rouillon et al (53) formulent l'hypothèse que l'usage pathologique de substances psychoactives expliquerait à lui seul le comportement antisocial des patients bipolaires, et les conséquences criminelles et médico-judiciaires.
- Sur l'autre versant, le patient bipolaire peut représenter une victime idéale notamment du fait de sa symptomatologie : manipulable, subjectif, hyper syntone. Il existe peu d'études sur ce sujet.

1.4.3. Comorbidités psychiatriques : addictives et troubles anxieux principalement

1.4.3.1. Dans l'épisode dépressif caractérisé et trouble unipolaire.

Selon l'étude américaine ECA (7), 54 % des patients déprimés auront une comorbidité psychiatrique au cours de leur vie. L'étude NCS confirmait ce résultat en retrouvant 56 % des patients (8). Merikangas et al (54) concluent que les troubles affectifs et leurs comorbidités sont remarquablement constants.

1.4.3.2. Dans le trouble bipolaire.

La comorbidité psychiatrique concerne plus de la moitié des TB, elle serait présente dans 60 à 75 % des cas selon les études (17) (51) (56) (57).

- L'étude de McElroy et al (56) sur 288 patients bipolaires, retrouve 187 patients avec au moins une comorbidité psychiatrique, soit 65% des bipolaires tous confondus. Parmi

ceux-ci, 78 patients soit 42% présentent un trouble anxieux, 78 patients soit 42% des troubles liés aux substances (l'alcool en premier lieu avec 33%, en deuxième le cannabis 16%, puis sédatifs- stimulants-opioïdes- hallucinogènes de l'ordre de 6 à 9 % par catégorie). Dans cette étude, les auteurs arrivent à la conclusion que le trouble bipolaire est deux fois plus susceptible d'être accompagné d'un trouble psychiatrique de l'axe I (N-187, 65%) que d'exister seul par lui-même (N-101, 35%) dans la population générale.

- Pour les TB I, le risque de comorbidité serait plus élevé que pour les TB II, (entre 30% et 45% selon les études). Les chiffres varient selon les études mais il semble que les abus de substances, et notamment l'alcool, arrive en première place devant ou à égalité avec les troubles anxieux (55-57).

En troisième position viennent les troubles de personnalité de l'axe II.

- La fréquence des troubles de la personnalité, tous clusters confondus, chez les TB serait située entre 40 et 50%, avec une prédominance des personnalités du Cluster B émotionnel (58). Par exemple, la comorbidité TB + TP borderline est estimée entre 35 et 52% (25) (58).

Toutes ces comorbidités psychiatriques aggravent l'évolution et le pronostic de la maladie, notamment pour 2 raisons majeures selon Akiskal.

- Elles masquent la reconnaissance précoce du trouble bipolaire en en modifiant la symptomatologie (les comportements addictifs augmentent par exemple la fréquence de la mixité au détriment de la manie pure) (63) (64).
- Elles interfèrent avec la réponse aux traitements thymorégulateurs (par exemple, la coexistence d'un trouble anxieux au cours d'un épisode maniaque diminue l'efficacité des sels de lithium) (63). De plus, dans le cas de l'abus de substances, elles pourraient faire partie des facteurs déclenchants des récurrences.

Une chose est sûre, l'ensemble de ces chiffres justifie une prise en charge pluri -disciplinaire et pluri intégrative.

1.4.4. Comorbidités non psychiatriques

Les comorbidités somatiques dans le trouble bipolaire sont responsables d'une surmortalité de 1,3 à 3 fois plus importante, par rapport à la population générale selon les études (61) (62). On retrouve un taux de comorbidités somatiques de l'ordre de 80% (63) (64).

- En premier lieu les troubles cardio-vasculaires : 14,7% pour l'HTA, 5% pour l'IDM. Le sur risque de MCV serait indépendant de la prise de psychotropes selon Maina et al (65).
- En second lieu les syndromes métaboliques ou endocriniens : 4 %pour le diabète, 30 % pour l'obésité.
- Puis, en dernier lieu, les pathologies cérébro-vasculaires : 1,5% pour les AVC ischémiques.

1.4.5. Concept de démence vésanique, évolution cognitive des troubles bipolaires

Dérivé du latin « dementia » signifiant hors d'esprit, la démence apparaît dès le XIV siècle. Par la suite, Esquirol en 1838 séparera les déments, des oligophrènes.

Le terme de démence vésanique est retrouvé à partir de Morel B.A vers 1840, pour décrire un état de désorganisation cognitive faisant suite à une psychose. Peu à peu, ce terme est remplacé par celui de pseudo-démence vers 1900. Il désigne l'atteinte cognitive tardive survenant sur un terrain de maladie psychiatrique chronique, le plus souvent la schizophrénie. Il est aussi utilisé pour les troubles de l'humeur, notamment par Henri Ey dans sa première édition (66).

Cette notion s'oppose à la dichotomie Kraepelinienne entre la psychose maniaco-dépressive et la démence précoce. Pour Kraepelin, la psychose maniaco-dépressive n'a pas d'évolution péjorative sur le plan cognitif. Cette notion reviendra au goût du jour lorsque des auteurs comme Berrios en 1999 (67) supposent que les patients bipolaires peuvent avoir un déclin cognitif dans le temps.

La bipolarité serait un facteur de risque de développer une démence selon un grand nombre d'auteurs (68). Il existerait un risque significatif augmenté avec un OR de 3,77 chez des sujets de moins de 65 ans d'après Wu et al (69).

Kessing et al en 2004 (70) nous apprennent que le risque de développer une démence augmente avec le nombre d'épisodes dépressifs sévères. Ainsi, les troubles cognitifs sont plus importants chez les patients avec trouble unipolaire que chez les patients bipolaires (71)

Le terme de démence post bipolaire est évoqué pour la première fois par Pavlovic en 2011 (72). Il décrit des troubles cognitifs ne satisfaisant pas totalement aux critères des autres types de démence. La question de la démence spécifique au TB reste toujours d'actualité, la littérature regorgeant de cas de démence avec histoire antérieure de bipolarité, souvent d'allure proche d'une DLFT à variant comportemental, avec toutefois quelques particularités : une évolution plus lente confirmée par une imagerie plus stable et une survie supérieure à celle de la DLFT "classique".

Dans l'étude de Velakoulis et al (73), la DLFT semble liée aux psychoses chroniques. Sur 17 cas de patients présentant une DLFT documentée (diagnostic anatomopathologique) avant l'âge de 60 ans, 5 sujets étaient psychotiques chroniques : 4 schizophrènes et 1 trouble bipolaire. Ce lien DLFT - TB est retrouvé chez plusieurs auteurs : Pavlovic et al (67), Vorspan et al (74), Cerami et al (75). Ce dernier trouve deux cas de DLFT avec une histoire antérieure de bipolarité. D'autres auteurs avancent l'idée que des patients bipolaires pourraient présenter une forme non progressive de DLFT variant comportemental comme Hornberger et al (76) ou bien d'une phénocopie (épigénétisme) comme le pensent Davies et al (77).

1.4.6. Espérance de vie finale

L'espérance de vie d'un patient bipolaire traité est diminuée de 8 à 10 ans par rapport à la population générale (78). Elle est encore plus abaissée chez le TB non traité.

Trois facteurs principaux y participent : le risque suicidaire, les comorbidités somatiques et les comorbidités psychiatriques. Par ailleurs, il existe une relation linéaire entre le nombre de comorbidités psychiatriques associées au trouble bipolaire, et le risque suicidaire dans cette population : plus les troubles psychiatriques comorbides sont nombreux, plus le risque suicidaire est élevé (79).

1.4.7. Relations entre les différents troubles de l'humeur

Comme nous venons de le voir, les comorbidités psychiatriques aggravent le pronostic en accentuant la fréquence des récurrences et en modifiant la symptomatologie clinique. Elles

représentent donc un problème majeur. Le retard diagnostique qui découle de cette modification clinique est particulièrement délétère pour le patient : un traitement thymorégulateur instauré tardivement ne permet pas une évolution favorable de la maladie.

On estime qu'un tiers à 50% des dépressions récurrentes (unipolaires) ont un diagnostic faux et présenteraient déjà en réalité des critères de bipolarité (60). Il faut également avoir à l'esprit que l'épisode dépressif caractérisé est l'épisode inaugural dans la moitié des cas de troubles bipolaires (80-81).

1.5. Facteurs de risque des troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont des maladies multifactorielles, déterminées par un ensemble de facteurs interférant probablement les uns avec les autres sur un modèle intégratif "vulnérabilité - stress", qui est actuellement le plus reconnu.

1.5.1. Génétique

Les troubles de l'humeur, et particulièrement le TB, sont les affections psychiatriques les plus étudiées d'un point de vue génétique.

1.5.1.1. Génétique de la dépression :

Selon Sullivan et al (82), la composante génétique dans la dépression est estimée entre 31% et 42%, un taux relativement bas comparativement au TB avec 70-75% (82-105).

L'étude d'agrégation familiale de Mc Guffin et al (83) retrouve chez les enfants issus d'un apparenté avec EDC, un risque augmenté de 3 à 5 fois.

Les différentes techniques de biologie moléculaire et génétique ont identifié des variants de gènes candidats de dépression selon Ramoz et al (84).

- Gènes de la voie sérotoninergique :
 - o Le gène 5HTT/SLC6A4, codant pour un transporteur de 5HT appelé variant HTTLPR notamment pour son allèle S. Cependant, le risque reste modeste selon l'étude d'Ogilvie et al (85) avec un OR de 1.16.
 - o Le gène TPH2, codant pour l'enzyme tryptophane hydroxylase d'isoforme TPH2, permettant la synthèse de la sérotonine. Une récente méta-analyse de Gao et al (86) focalisant sur 12 des SNP (Single nucleotide polymorphisms) les plus connus de la littérature du gène de TPH2, a retrouvé deux SNP : rs4570625 et rs17110747.
 - o Les gènes codant pour des récepteurs à la sérotonine, surtout HTR1A et HTR2A. La méta-analyse de Kishi T et al (87) a montré par exemple une association entre le SNP rs6295 du gène HTR1A et la dépression. La méta-analyse de Angelova et al (88) retrouve une association entre le SNP rs6313 du gène HTR2A et la dépression.
 - o Cependant, à l'heure actuelle, les résultats concernant la voie sérotoninergique et ses gènes restent contradictoires.

- Gènes des autres voies monoaminergiques (dopaminergique, noradrénergique) : ils n'ont pas été retrouvés dans les grandes méta-analyses d'association avec la dépression, malgré des études portant sur des récepteurs divers (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4), sur le gène SLC63A codant le transporteur DAT1, et sur le gène SLC62A codant pour le transporteur NET1.

- Gènes de la voie du cortisol : comme le FKBP5 (codant pour la protéine co-chaperonne, régulant négativement les glucocorticoïdes), et les gènes codant pour le CRHR1 et CRHR2.
 - o Un gène très étudié est celui du FKBP5, codant pour la protéine co-chaperonne des récepteurs aux G, la FKBP5 jouant un rôle de bloqueur sur les GR. Les principales études (89-92) retrouvent 2 SNP du gène FKBP5.
 - o D'autres gènes d'intérêt sont le CRHR1 et le CRHR2. Les principales études (93-95) retrouvent 2 SNP du gène CRHR1 et 3 SNP (rs2240403, rs3779250, rs226771) du gène CRHR2.
 - o Le gène NR3C1 codant pour les GR : deux méta-analyses (96-97) retrouvent une association pour 4 SNP : R23Krs6190, N363Srs1800445, NR3C1-rs1048605, N766Nrs6196.

- BDNF, ses récepteurs, voie de la CREB1 :
 - o Plusieurs études d'association génétique ont étudié les gènes codant pour les neurotrophines et en particulier celui du BDNF (particulièrement représenté dans l'hippocampe), indispensable à la neuro protection et au neuro développement.
 - o Selon Schumacher et al (98) il existe un SNP rs6265 ou plus communément appelée val66met avec polymorphisme fonctionnel dans le gène BDNF (11p) par changement de l'acide amine valine 66 en méthionine. Ce SNP est retrouvé dans une trentaine de publications quant à son association avec la dépression.
 - o De plus, Gonul (99) et al et Pezawas (100) et al retrouvent une interaction épistasique entre l'allèle court S du variant 5HTTLPR et l'allèle MET du rs6265 du BDNF qui serait associée à une réduction du volume de l'hippocampe en imagerie.
 - o Cependant à l'inverse, certaines études comme les méta-analyses de Verhagen et al (101) et celle de Gyekis et al (102) ne retrouvent pas cette association.
 - o Le récepteur TRKB au BDNF : le gène codant pour ce récepteur (le NTRK2) a lui aussi fait l'objet d'études. Dong et al (103) retrouvent 2 SNP pour le NTRK2.
 - o Enfin d'autres gènes comme le CREB1 codant pour des facteurs de transcriptions CREB1 ont également fait l'objet d'études (104).

Les études pangénomiques GWAS

- Ici le processus est inverse, aucune hypothèse de voie métabolique n'est supputée. Cependant, elles nécessitent d'énormes cohortes avec cas témoins pour corriger de façon statistique les faux positifs.
- Nous résumons sous forme d'un tableau les principaux résultats, en partant pour ce faire de la première étude de 2009 de Sullivan et al (105).

Sullivan et al (105)	1738 EDC 1802 contrôles Américain	435000 SNP	200 SNP significatifs dont 11 dans le gène PCLO (7q) qui code pour la protéine PICCOLO présynaptique contenue dans le PCM matrice cytosquelétale présynaptique
Muglia et al (106)	1022 + 492 UP	550000 SNP	SNP mais aucun dans les deux cohortes, cependant la méta-analyse met en évidence 1 SNP sur le gène GRM7 (3p) qui

	1000 + 1052 contrôles Européen suisse + allemand		code pour le récepteur présynaptique metabotrope 7 du glutamate mglu7
Lewis et al (107)	1636 EDC 1594 contrôles Anglaise	470 000 SNP	1 SNP sur le gène BICC1, codant pour une protéine de fixation à l'ARN
Rietschel et al (108)	604 + 409 EDC 1364 + 541 contrôlés Allemande	491 000 SNP	rs7713917 du gène HOMER1(5q) qui code pour une protéine dendritique qui régule les récepteurs glutamatergiques
Shi et al (109)	1020 UP < 31ans 1636 contrôles	671000 SNP	rs17077540 du gène SP4 (7p) codant la protéine et facteur de transcription SP4
Shyn et al (110)	1221 EDC 1636 contrôles	500000 SNP	Aucun SNP

1.5.1.2. Génétique du trouble bipolaire

Selon Sullivan et al (82) (111), la composante génétique globale dans le TB est estimée entre 70% et 75% ; cependant, la susceptibilité de déclarer un trouble bipolaire serait influencée par de nombreux facteurs génétiques ayant pour chacun un effet considéré comme faible à modéré.

Initialement, la génétique du TB a été étudiée au travers d'études d'agrégation familiale et d'études de jumeaux :

- D'un point de vue épidémiologique, le risque d'être malade pour un enfant issu d'un parent TB est de 8,7 % pour le TB, dix fois plus qu'en population contrôle, et de 14,7 % pour un UP, 3 fois plus qu'en population contrôle) selon Smoller et al (112). L'agrégation familiale serait moins importante pour les troubles bipolaires de type II versus le type I.
- Ainsi, alors que le risque de présenter un trouble bipolaire est de 5 à 10% pour les apparentés à début tardif, il est de l'ordre de 30 % chez les apparentés à début précoce selon les études de Schurhoff et al (113) et Weissman et al (114).
- Bellivier et al (24) considèrent qu'il existe 3 sous-types de bipolarité en fonction de l'âge d'apparition, avec des différences cliniques mais aussi génétiques. Cette idée est reprise sur le modèle génétique par Etain et al (115) qui précisent plusieurs zones d'intérêt chez les TB à début précoce : 2q, 3p,5q,7q,10q,16q,20p.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis la mise au point de techniques de génotypage extensives, les études GWAS. Cependant, comme nous l'indiquent Craddock et al (116), un faible nombre de signaux d'association ont pu être répliqués. Nous avons noté par la suite :

- Baum et al (117) ont mis en évidence une association avec des SNP du gène DGKH (diacyl glycerol kinase eta, en 13q14.11), codant pour une protéine clef du métabolisme du phosphatidyl inositol.
- Ils retrouvent également une association pour 3 autres gènes : VGCNL1 en 13q33 (codant un canal ionique voltage-dépendant), le gène DFNB31 en 9p32 et le gène SORCS2 en 4p16.1.

- Breen et al (118), dans leur étude WTCCC (Welcome Trust Case Control Consortium), notent l'importance du SNP rs420259 en 16p12 contenant plusieurs gènes d'intérêt : PALB2 (codant pour une protéine partenaire de la BRCA2), NDUFAB1 et DCNT5 (codant pour une protéine partenaire de DISC1). Cette étude note de nombreux autres gènes : KCNC2 en 12q21.1 codant pour un canal potassique (également retrouvé dans l'étude de Sklar et al (119) ; GABRB1 en 4p12 codant pour la transmission gabaergique, GRM7 en 3p26.1 codant pour la transmission glutamatergique et SYN3 en 22q12.3 codant la fonction synaptique. Cette étude retrouve également des SNP déjà connus par d'autres études comme le BDNF en 11p14, DAOA en 13q33, DISC1 en 1q42, NRG1 en 8p12 et CACNA1C en 12p13.33.
- Sklar et al (119) : retrouvent le MYOB5 (18q21.1), TSPAN8 (12q21.8), EGFR (7p11.2), CDH7 (18p22), et MBP (18p23).
- Ferreira et al (120) : retrouvent quant à eux l'ANK3 et le KCNC2 (12q21.1).
- Kuo et al (121) notent certains SNP dans ou autour des gènes CACNA1C, ANK3, DGKH, ODZ4, et NCAN ; les 3 premiers ont déjà été retrouvés dans les études respectives de Ferreira et al (120), de Breen et al (118) et de Baum et al (117).

Nous proposons un résumé issu d'une communication et du travail de synthèse de Bellivier (122).

Synthèse des études de liaison, d'association et WGA dans le trouble bipolaire.

Loc	Référence de l'étude de liaison	Gène candidat de la région	WGA Sklar	WGA Baum	WTCCC	WGA Ferreira
1q31-32 1q42	Detera-Wadleigh et al. 1999 Millar et al. 2004 ; Ekelund et al. 2001, 2004 ; Hwu et al. 2004	DISC1 : Curtis et al. 2003 ; McGregor et al. 2004 ; Hamshere et al. 2005			DISC1(1q42)	
4p16-p14 4q31 4q35	Blackwood et al. 1996 ; Detera-Wadleigh et al. 1997 1999 Liu et al. 2003	DRD5 : Holmes et al. 2001 (modèle animal)		SORCS2 (4p16.1)		
5p15.3	Adams et al. 1998 ; Badenhop et al. 2003 Dick et al. 2002 ; Greenwood et al. 2001	DAT : Greenwood et al. 2001 5HTR4 : Ohtsuki et al. 2002				
7q34	Liu et al. 2003 ; Detera-Wadleigh et al. 1997, 1999		EGFR (7p11.2) GRM3 (7q21.12)			
8q24.21-qter 8p12	Segurado et al. 2003 (meta-analysis) ; Dick et al. (2003) ; McInnis et al.2003a Stefansson et al. 2002, 2003 ; Williams et al. 2003	NRG1 : Green et al. 2005			NRG1(8p12)	
9q34.3 9q32 10p12 10q24 10q11.21-q22.1	Segurado et al. 2003 Venken et al. 2005 McInnis et al. 2003b ; Foroud et al. 2000 ; Ewald et al. 1999 ; Cichon et al. 2001 ; Liu et al. (2003) Segurado et al. (2003)	GRIN1 : Mundo et al.2003		DFNB31 (9q32)		ANK3 (10q21.2)
11p13-15 11q22.2-22.3 11q23	Egeland et al. 1987, Zandi et al. 2003	DRD4 (11p15.5) : Muglia et al. 2002 TPH1(11p15.1) : Bellivier et al. 1998 BDNF (11p14.1) : Sklar et al. 2002 ; Neves-Pereira et al. 2002 DRD2 (11q23.1) : Massat et al. 2002a NCAM1(11q23.1) : Arai et al. 2004			BDNF(11p14)	
12q24	Craddock et al. 1999 (Maladie de Darier) ; Morissette et al. 1999 ; Barden et al. 2004	P2RX7 (12q24.31) : Barden et al. 2004	TSPAN8 (12q21.8) CACNA1(12p13.33)		KCNC2 (12q21.1) CACNA1(12p13.33)	KCNC2 (12q21.1)
13q31-32	Stine et al. 1997 ; Detera-Wadleigh et al. 1999 et 2006 ; Liu et al. 1999 ; Kelsoe et al. 2001 ; Potash et al. 2003 ; Badner and Gershon 2002(meta-analysis) ; Liu et al. 2003	Complexe G72/G30 (13q33.2) : Hattori et al. 2003 ; DePaulo 2004 ; Chen et al. 2004 ; Schumacher et al. 2004 HTR2A(13q14-q21) : Ranade et al. 2003		DGKH (13q14.11) VGCNL1 (13q33.1)	DAOA(13q33)	
16p13.3	Dick et al. 2002	GRIN2A : Itokawa et al. 2003 ADCY9 : Toyota et al. 2002a, 2002b				
17q	Dick et al. 2003 ; Liu et al. 2003	5-HTT : Collier et al. 1996 ; Bellivier et al. 2000 ; Rotondo et al. 2002 ; Anguelova et al. 2003(meta-analysis)	TMEM132E(17q12)			
18p11.2 18q21 18q22-23	Berrettini et al. 1994 ; Detera-Wadleigh et al. 1999 ; Garner et al. 2001) Segurado et al. 2003 ; 18p11-q12.3 18q21.1 : Stine et al. 2005 et de Bruyn et al. 2006	CHMP1.5 (C18-ORF2) : Berrettini 2003 G-olfa (18p11.21) : Berrettini 2003	MYO5B (18q21.1) CDH7 (18q22) MBP (18q23)			
20q12 21q21-22	Willour et al. 2003 ; Etain et al. 2006 Straub et al. 1994 ; Detera-Wadleigh et al. 1996 ; Liu et al. 2001	SNAP25 : Etain et al. (soumis)				
Loc	Référence de l'étude de liaison	Gène candidat de la région	WGA Sklar	WGA Baum	WTCCC	WGA Ferreira
22q11-12	Kelsoe et al. 2001 ; Badner and Gershon's 2002 (meta-analysis) ; Potash et al. 2003	COMT : Lachman et al. 1996 ; Rotondo et al. 2002 GRK3 : Barrett et al. 2003			SYN3 (22q12.3)	
Xq22.1 Xq24-q27.1 Xq26 Xq28	McInnis et al. 1999 ; Ekholm et al. 2002 ; Pekkarinen et al. 1995	GABRA3 : Massat et al. 2002b MAOA : Preisig et al. 2000				

Figure 8 : synthèse des études génétiques du trouble bipolaire issue de Bellivier (122).

1.5.1.3 Conclusion de la génétique des troubles de l'humeur.

A l'heure actuelle, la génétique des troubles de l'humeur (dépression et TB) connaît un fort essor et notamment depuis les études GWAS. Le bilan reste mitigé cependant puisque les différents SNP retrouvés avec un risque significatif ne sont toujours pas répliqués et n'expliquent qu'une petite partie de l'hérédité.

En ce qui concerne les TB, selon Bellivier et al (122), les régions pour lesquelles il existe des données convergentes entre les études d'association et de liaison sont : 1q,3q, 4q, 5p, 7q,7p, 8q, 10p, 10q, 11p, 12q, 12p, 13q, 16p, 17q, 18p, 18q, 21q, 22q et Xq.

Pour les formes à début précoce, selon Etain et al (115), les régions les plus dignes d'intérêt seraient : 2q, 3p, 5q, 7q, 10q, 16q et 20p.

	TB en général	TB précoce
1q	DISC1 1q42	
3q	GSK3beta 3q13.33	
4q		
5p		
7q	GRM3 7q21.12 PCLO 7q21.11	
7p	EGFR 7p11.2	
8q		
10p		
10q	ANK3 10q21.2	
11p	BDNF (11p14)	
12q	TSPAN8 12q21.8 KCNC2 en 12q21.1	
12p	CACNA1C 12p13.33	
13q	DAOA 13q33 DGKH 13q14.11 VGCNL1 en 13q33	
16p		
17q	TMEM132E 17q12	
18p		
18q	MYOB5 18q21.1 CDH7 18q22 MBP 18q23	
20p		SNAP25 20p12
21q		
22q	GRK3 22q12 COMT 22q12 SYN3 22q12.3	
Xq	GABRA3 Xq28 MAO-A Xp11.3	

Il est également intéressant de noter que des études GWAS comme celle de Moskvina et al (123) de Ivleva E et al (124) de Lichtenstein et al (125) ont retrouvé des gènes croisés entre la schizophrénie et les troubles de l'humeur.

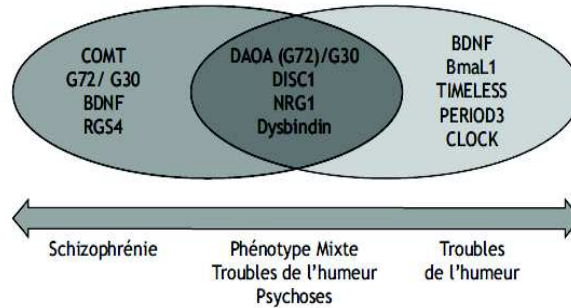


Figure 9 : Modélisation du risque génétique croisé entre maladie bipolaire et schizophrénie selon Millet (126)

Pidsley et al (127), expliquent que les processus épigénétiques (modifications réversibles de l'expression des gènes liées à l'environnement sans modification de l'ADN) pourraient intervenir également dans un contexte de vulnérabilité génétique.

Selon Aas et al (128), ce mécanisme se retrouverait dans les cas de consommation de cannabis, d'abus sexuels et de violences physiques, où des processus de méthylation de l'ADN et des modifications d'histones (Szyf et al, 129) seraient à l'origine d'une modification de l'expression des gènes et de l'organisation de la chromatine (Levenson et al, 130).

1.5.2 Traits de personnalité et facteurs de risques environnementaux

1.5.2.1 Développement psychoaffectif précoce, phase primordiale dans les troubles de l'humeur.

Comme dans la théorie du *double hit* issue de la schizophrénie, le développement psychoaffectif de l'enfant semble être une période clef dans les troubles de l'humeur tous confondus (dépression simple, unipolarité, bipolarité). Un nombre considérable d'études traitent des "ELS ou early life events" et de leur rôle dans la genèse des troubles de l'humeur.

1.5.2.1.1 Dépression.

Données épidémiologiques :

- Heim et al (131,132) notent le risque accru de développer une dépression à la suite de stress précoces dans l'enfance.
- Agid et al (133) classent les différents événements de vies stressants. Les maltraitances (sexuelles, physiques et psychiques) et la perte précoce parentale (EPL early loss parental) semblent être les principaux pourvoyeurs de dépression. Viennent ensuite les catastrophes naturelles, les guerres, les maladies chroniques, les configurations familiales instables, les soins parentaux inadéquats du fait de maladies psychiques ou physiques, les relations dysfonctionnelles entre parents et enfants, et la pauvreté.
- Selon Weiss et al (134), le poids des ELS serait plus important chez les femmes que les hommes.
- Selon Mullen et al (135), l'ampleur de la violence serait corrélée à la gravité de la dépression par la suite.
- Mc Cauley et al (136) notent par exemple qu'un patient ayant une enfance marquée par des violences physiques ou sexuelles aura 4 fois plus de risques de développer une dépression à l'âge adulte.

Explications neurobiologiques concernant les ELS :

- Heim et al (131,132), Weiss et al (137) et Arborelius et al (138) suggèrent que le stress précoce induit une hyper réactivité persistant à long terme de l'axe HPA. Ces auteurs suggèrent le rôle central de la CRH, dont les modifications persistent dans le temps.
- Ces modifications touchent à la fois la zone hypothalamique mais aussi les régions extra hypothalamiques de l'axe HPA, c'est à dire l'hypophyse mais également des zones privilégiées du circuit sérotoninergique comme le noyau du raphé.
- Ladd et al (139) montrent par exemple chez le rat que, suite à la privation de sa mère (ELS), le jeune rat aura une augmentation de 125% du CRH, une diminution du CRH-R dans l'anté-hypophyse, et une augmentation de 86 % du CRH dans le noyau para brachial médian (zone dorso latérale du pont, avec projections sur le thalamus) et 59% du CRH-R dans le noyau du raphé.
- Ceci est également retrouvé par Price et al (140). Ces modifications entrent en interaction avec la production diminuée de sérotonine dans le noyau du raphé et le circuit sérotoninergique (notamment l'hippocampe et le préfrontal). La liaison du CRH à ses récepteurs CRH-R serait inversement proportionnelle à la libération de sérotonine selon des études sur le rat.
- Ainsi, ce dysfonctionnement sérotoninergique pourrait contribuer à la vulnérabilité au stress. Cette hypothèse serait corroborée par l'efficacité des antidépresseurs et leur rôle sur la décroissance du CRH sur des études sur les primates et les humains (Brady et al (141-142), De Bellis et al (143), Michelson (144), Veith et al 145)).

1.5.2.1.2. Trouble bipolaire

La mauvaise qualité du développement psychoaffectif précoce liée à un deuil parental précoce ou une maltraitance dans l'enfance, sont également retrouvés comme facteurs de risque dans le trouble bipolaire.

Shapero et al (146) et Horesh et al (147), indiquent que l'adversité de la petite enfance a sensibilisé les participants bipolaires aux effets des facteurs de stress récents seulement pour les épisodes dépressifs et non les épisodes hypomaniaques, et particulièrement pour le cas des événements négatifs mineurs répétés.

1.5.2.2 Stress environnemental et mauvaises stratégies de coping dans la dépression.

Le docteur Nold S, dans sa thèse (148) « Prise en charge des dépressions pharmaco-résistantes associées à un stress professionnel : exemple du service de traitement à vocation régionale START », récapitule les stratégies de coping mises en œuvre dans la dépression.

Pour Rusinek et al (149) et Grazini et al (150), la nature de l'événement stressant ne permet pas de prédire l'intensité du stress produit. L'analyse est faite par chaque individu et vient modifier la perception évaluée de l'événement. Ce peut conduire soit à amplifier, soit à diminuer, soit à supprimer la mise en jeu des stratégies d'ajustement face aux stress (coping stress), Brewin et al. (151).

Le coping est défini par Lazarus et al (152), comme *“l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux qui changent constamment afin de gérer des demandes internes ou externes spécifiques évaluées comme menaçantes ou débordant les ressources du sujet”*. Il ne s'agit pas d'une caractéristique stable ou d'un trait de la personnalité.

La notion de type de coping décrit par Boekaerts et al, 1996 (153) se définit comme une tendance à répondre de manière préférentielle par un processus dynamique conscient, lors de situations stressantes, quel que soit le résultat : positif comme négatif.

On distingue 2 étapes : primaire et secondaire.

Dans l'étape primaire : l'individu se pose des questions sur le sens et la nature de la situation stressante, il s'interroge sur l'impact qu'elle aura sur lui-même. Ainsi, sa manière d'évaluer la situation va générer des cognitions et des émotions particulières (par exemple, face à une perte affective, le sujet pourra ressentir de la tristesse, de l'anxiété ou un esprit de revanche ou challenge).

Dans l'étape secondaire, l'individu s'interroge sur le moyen de réagir à la situation, les ressources dont il dispose et sur l'éventuelle efficacité des stratégies de réponse. Il envisage et compare jusqu'à la sélection de la réponse (par exemple : demander de l'aide, éviter le problème, minimiser la situation ...). En principe, lorsque l'individu dispose des ressources nécessaires pour contrôler la situation, il développe des stratégies pour affronter le problème, sinon il tente de s'adapter au mieux pour le supporter.

Hazanov-Boskovitz (154) a proposé un modèle de classement des stratégies de coping en trois types :

- Le coping de protection : basé sur l'évitement.
- Le coping orienté vers une tâche : dont l'objectif est de modifier la relation personne - environnement.
- Le coping orienté vers la personne : dont l'objectif vise à réduire ou réguler la détresse psychologique, ce coping étant centré sur les émotions ressenties. Lazarus et Folkman ont identifié cinq stratégies de coping centré sur l'émotion : la minimisation de la menace, la réévaluation positive de la situation, l'auto-accusation, l'évitement-fuite de l'élément stressant et la recherche de soutien social émotionnel (155)

Reprenant ce modèle, Howlett M et al (156) émettent l'hypothèse que l'utilisation de coping orienté vers une tâche réduirait le risque de dépression ou de burn out. Le docteur S. Nold, dans sa thèse, précise que l'on pourrait utiliser en psychothérapie TCC ce principe fondamental chez les patients souffrant d'EDC.

1.5.2.3. Rigidité cognitive et dépression

Le concept de schéma cognitif est introduit par Beck JS et al (157). Il désigne les connaissances, croyances et représentations qu'un individu acquiert au cours de sa vie. Les schémas auraient pour rôle fonctionnel d'amener à privilégier certaines informations et à les interpréter selon ses attentes en cas d'ambiguïté. Ils permettraient de combler les informations incomplètes au regard de ses croyances et à mieux se souvenir de celles qui confortent les schémas antérieurs du sujet.

En règle générale, le sujet doit utiliser ses schémas mentaux pour appréhender son environnement à partir de ses connaissances et faire preuve de souplesse pour s'adapter à une nouvelle situation. La rigidification des processus cognitifs et leur méconnaissance est à l'origine du maintien des croyances dysfonctionnelles. Beck AT et al (158) et ses prédécesseurs considèrent que les troubles de personnalité résultent d'une sur-utilisation de certaines stratégies ou comportements, de manière rigide et dans la durée, malgré des conséquences néfastes. Il existe pour Beck trois processus qui justifient des schémas inadéquats :

- Le maintien des schémas : l'individu pense, ressent et réagit selon son propre schéma, en fonction de ses croyances et émet un jugement erroné sur autrui et son environnement. De plus, cet individu choisira des relations et des situations adaptées à son schéma (le

sujet ayant un schéma d'abandon aura tendance à investir un partenaire craignant l'engagement et créera un terrain propice à l'abandon).

- L'évitement des schémas : l'individu adopte un comportement de fuite dans les situations pouvant activer le schéma et provoquer des émotions négatives, bloquant ainsi la possibilité de modifier le schéma (par exemple : un individu avec schéma d'exclusion évitera les réunions collectives).
- La compensation des schémas : l'individu pense et réagit de façon opposée à son schéma, cependant la contre-attaque est souvent extrême et contribue à renforcer le schéma initial (par exemple, un individu avec carences affectives précoces pourra développer des comportements de dépendance affective, ce qui le conduira à s'éloigner des autres et à se priver d'affection).

Dans le cas d'un EDC, la distorsion cognitive découle des pensées et des schémas mentaux utilisés pour interpréter l'environnement. Le sujet privilégie systématiquement une vision négative et pessimiste des choses, ce qui le rend incapable d'évaluer la réalité de manière neutre ou positive. La triade de Beck est constituée de 3 grands types de distorsion cognitive (vision négative de soi, de l'environnement et de l'avenir) qui seraient associés à la dépression. Le rôle du thérapeute est alors d'amener le patient à prendre conscience de ses distorsions afin de le conduire à une représentation plus rationnelle dans un second temps. En d'autres termes, le thérapeute doit mener le patient à devenir métacognitif, l'amener à réfléchir à la manière dont il pense.

1.5.2.4 Post et théorie du Kindling dans les troubles bipolaires

En 1989, Post et al (159) introduisent la théorie du Kindling, suggérant que les rechutes maniaque-dépressives rendaient les patients bipolaires plus vulnérables à un « *embrasement ultérieur* » (kindle en anglais signifie allumer) pour des événements de vies moins importants. Si pour certains patients le traitement thymorégulateur est miraculeux y compris en termes de prévention des rechutes, pour d'autres, dans environ 40 % des cas, il s'avère insuffisant dans le maintien à long terme de la thymie, d'où la nécessité de développer des psychothérapies associées.

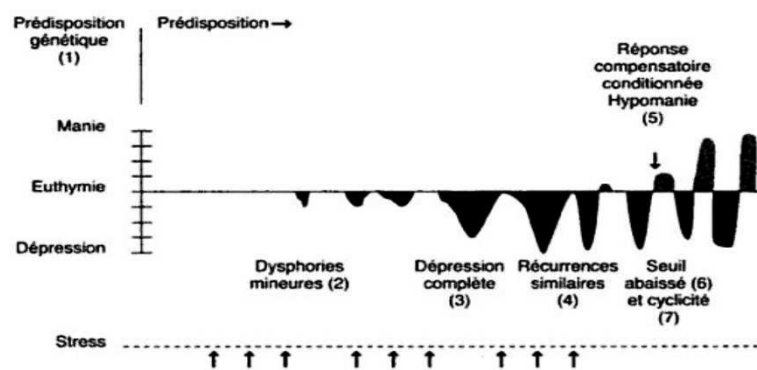


Figure 10 : modèle du Kindling de Post

1.5.2.5. Traits de personnalité

Kraepelin évoquait déjà des dispositions particulières de personnalité à la MMD. Selon lui, elles seraient observables en phase pré-morbide, et lors des phases d'euthymie. Ces particularités de personnalité ont été retrouvées chez les apparentés de sujets atteints de trouble bipolaire. Les liens entre les personnalités et les troubles de l'humeur peuvent être appréhendés sous quatre angles différents (160).

- Soit on considère que la personnalité prédispose aux troubles affectifs : le trouble de l'humeur proviendrait alors du fonctionnement et développement affectif du sujet.
- Soit on envisage une influence de l'un sur l'autre : la personnalité modifie le trouble de l'humeur (la personnalité influe sur l'évolution du trouble puisqu'elle joue un rôle dans les relations interpersonnelles, la présentation clinique, la réaction du sujet face aux évènements stressants).
- Soit c'est le trouble de l'humeur qui modifie la personnalité (l'altération de la personnalité entraîne alors un risque de nouveaux accès).
- Enfin, une dernière hypothèse notamment décrite par Klerman et al (161) et Akiskal et al (162) : la personnalité est en fait une forme d'expression atténuée du trouble de l'humeur. Selon cette hypothèse, il existerait un continuum entre les troubles de l'humeur et de la personnalité, aboutissant à la notion de spectre bipolaire.
- En reprenant la première hypothèse, des auteurs finlandais ont émis l'hypothèse que la dimension d'extraversion au moment du service militaire était associée par la suite à la survenue d'un trouble bipolaire à l'âge adulte.

1.6. Neurocognition des troubles de l'humeur.

1.6.1 Neurocognition du trouble unipolaire et épisode dépressif caractérisé

1.6.1.1 En phase euthymique

Une étude prospective réalisée par Trichard et al (163) montre une altération des fonctions exécutives évaluées par le test de Stroop.

Weiland-Fiedler et al (164) retrouvent une altération des fonctions exécutives et des capacités d'attention mais une récupération des capacités de mémorisation (équivalente à celle des sujets sains). Ceci est confirmé par l'étude de Clark (165) qui retrouve une persistance de l'altération des fonctions exécutives chez les patients unipolaires déprimés en rémission mais des processus de mémorisation conservés comparativement aux témoins.

1.6.1.2 En phase dépressive

Plusieurs études retrouvent une altération des fonctions exécutives notamment pour les capacités de planification, d'inhibition et de résolution de problème, évaluées par le WCST et le test de Stroop (Fossati et al (166), Markela-Lerenc et al (167), Porter et al (168)).

Austin et al (169) notent une altération du processus de mémorisation, notamment en mémoire verbale. La méta-analyse de Fleming et al retrouve une atteinte plus sévère (en particulier sur la mémoire verbale), chez les sujets EDC avec composante psychotique que chez les sujets EDC sans caractéristiques psychotiques. Ceci est confirmé par Austin et al (169).

- Ravnkilde et al (170) notent une altération des capacités d'attention soutenue et de concentration ou d'attention sélective.
- L'étude de Porter et al (168) montre également que les altérations neuropsychologiques chez les sujets déprimés ne sont pas dues au traitement antidépresseur. Ceci est confirmé par Gualtieri et al (171).
- L'étude de Porter et al (168) tente d'expliquer les atteintes neurocognitives observées, par 3 facteurs principaux :
 - o La diminution de la motivation dans les tâches qui demandent un effort important, effet « *effort-full* ».

- La réaction catastrophiste face à l'échec, idée selon laquelle les échecs dans certaines épreuves peuvent conduire à une dégradation des performances des épreuves à essais successifs. Dans l'étude de Elliot et al (172), 5 ans avant celle de Porter et al (168), cette notion est retrouvée sous la formulation de renforcement négatif ou *feed back négatif*.
- Le biais cognitif négatif et la dysrégulation émotionnelle : principe selon lequel il existe un biais de traitement vers les stimuli négatifs. Cette hypothèse est formulée initialement par le psychothérapeute Beck dès 1979 (158). Ainsi, pour Moll et al (173), les sujets déprimés présenteraient une tendance majorée à reconnaître les stimuli comme négatifs et à leur mémorisation.

1.6.2. Neurocognition du trouble bipolaire

1.6.2.1. En phase euthymique

Selon Kraepelin, les périodes d'intervalles libres ont longtemps été considérées comme asymptomatiques. De nos jours, la normalité de l'inter-crise est largement remise en cause notamment sur le plan neurocognitif.

Plusieurs études notent des déficits de fonctions exécutives chez les patients bipolaires I et II en phase euthymique (Kurtz et al (174), Clark et al (175), Martinez-Aran et al (175), Robinson et al (177), Bora et al (178-179), Torrent (180)).

- Ces études mettent en évidence des difficultés dans la résolution de problèmes et des troubles de la planification par le test WCST, de l'inhibition par le test de Stroop, une perte de la flexibilité au Trail Making Test et au test de fluences verbales.
- Ces mêmes méta-analyses montrent également une altération significative de la mémoire verbale (CVLT) comparativement aux témoins.
- L'étude de Torrent et al (180), retrouve un déficit plus marqué chez les bipolaires I comparé aux bipolaires II au niveau des capacités d'attention soutenue et de concentration (attention sélective) explorée par le Digit Span et le TMT.
- La méta analyse récente de Bora et al (178, 179), comparant les capacités neurocognitives des patients bipolaires I versus bipolaires II en phase euthymique retrouve également une altération plus marquée chez les patients bipolaires I par rapport aux bipolaires II en particulier au niveau de la mémoire visuelle et de la fluence verbale.
- Selon Clark et al (179), ces altérations (fonctions exécutives, mémoire verbale, attention et concentration) sont corrélées à l'intensité des symptômes résiduels de dépression.

1.6.2.2 En phase dépressive

Les mêmes études citées dans le paragraphe précédent (Kurtz et al (174), Martinez-Aran et al (175), Robinson et al (176), Bora et al (177-178)), montrent que les bipolaires I et II en phase dépressive ont les mêmes altérations neuropsychologiques (fonctions exécutives, mémoire verbale, attention et concentration) qu'en phase euthymique mais avec une intensité plus grande.

La répétition des épisodes thymiques en particulier des épisodes maniaques, des cycles rapides et la sévérité des épisodes majorent l'atteinte cognitive et ceci particulièrement en termes de mémoire verbale. (Martinez-Aran et al (175), Robinson et al (176), Fossati et al (181)).

1.6.2.3 En phase maniaque

Selon Correard et al (182), les troubles cognitifs retrouvés chez les patients en phase maniaque sont :

- Mémoire verbale : les performances sont inférieures aux sujets sains contrôles ; il n'existe pas de lien retrouvé entre l'intensité des symptômes maniaques et celle de la perturbation de la mémoire verbale.
- Attention soutenue : les performances sont inférieures aux contrôles sains et patients mixtes, mais identiques aux patients schizophrènes.
- Mémoire spatiale et reconnaissance spatiale chez les patients maniaques et mixtes : les performances sont inférieures aux contrôles sains.
- Fluences : les performances sont moins perturbées que les patients bipolaires déprimés.
- Flexibilité mentale : les performances sont inférieures aux contrôles sains et patients bipolaires normothymiques.
- Planification, résolution de problèmes, et formation de concepts : les performances sont inférieures aux contrôles sains.
- Inhibition : les performances sont inférieures aux patients normothymiques, contrôles sains et bipolaires en phase dépressive.

Selon Robinson (176), le nombre d'épisodes maniaques dans l'évolution d'un trouble bipolaire serait corrélé à une dégradation de la mémoire verbale, et notamment du stockage.

Chez les patients mixtes : les performances sont supérieures à celles des patients maniaques pour la résolution de problèmes, la flexibilité mentale et l'inhibition.

Chez les patients hypomanes, selon Malhi et al (183), en 2007, les troubles cognitifs retrouvés, sont :

- Une vitesse motrice supérieure aux patients bipolaires en phase dépressive
- Mémoire verbale : les patients hypomanes, comme les patients bipolaires en phase dépressive, sont moins performants en reconnaissance et récupération, alors que les patients bipolaires euthymiques le sont uniquement pour la récupération.
- Flexibilité mentale : les patients hypomanes sont plus lents que les patients contrôles.
- Fluences verbales : les performances des patients hypomanes sont inférieures aux patients contrôles.

1.6.2.4. Tableau récapitulatif des patterns neurocognitifs

	Bipolaire euthymique	Bipolaire phase dépressive	Bipolaire phase maniaque	Apparenté du 1er degré
Martinez-Aran (176)	- fonctions exécutives - mémoire verbale	- fonctions exécutives - mémoire verbale - intensité plus marquée		
Ferrier (189)				- fonctions exécutives - mémoire verbale
Clark (165)				- fonctions exécutives - pas d'altération de la mémoire
Robinson (177)	- fonctions exécutives - mémoire verbale - mémoire immédiate			
Malhi (183)			Hypomanie : - mémoire verbale - flexibilité mentale - fluence verbale	
Arts (190)				- fonctions exécutives

				- mémoire verbale
Bora (178,179)	- fonctions exécutives - mémoire verbale - attention soutenue			
Kurtz (174)	- fonctions exécutives - mémoire verbale - attention soutenue	- fonctions exécutives - mémoire verbale - attention soutenue - intensité plus marquée		
Corréard (182)			-mémoire verbale et spatiale -attention soutenue -fonctions exécutives -fluences supérieures aux patients dépressifs	

1.6.3. Comparatif neurocognitif de la dépression unipolaire versus bipolaire :

- Seulement une petite dizaine d'études ont comparé spécifiquement les patterns neuropsychologiques des patients déprimés bipolaires versus patients déprimés unipolaires.
- L'étude de Motjabai et al (184) a comparé les fonctions neuropsychologiques des patients déprimés unipolaires avec symptômes psychotiques versus des patients déprimés bipolaires I avec symptômes psychotiques. Cette étude ne retrouve pas de différences, en particulier concernant les fonctions exécutives et les processus d'attention sélective.
- Récemment, la méta analyse de Bora et al (177), confirme ce résultat. Elle retrouve une altération équivalente des fonctions exécutives et de la mémoire verbale chez les déprimés unipolaires avec symptômes psychotiques versus les sujets déprimés bipolaires avec symptômes psychotiques.
- Deux autres études de Sweeney et al (185) et de Bearden et al (186) vont dans le même sens à savoir des déficits neuropsychologiques équivalents chez les déprimés unipolaires et bipolaires I, en particulier des déficits d'apprentissage et de mémorisation, ce qui suggère un déficit de l'encodage primaire au cours des phases dépressives.
- Au total, Seule l'étude de Borkowska et al (187) va à contre-courant et retrouve une altération plus marquée des fonctions neuropsychologiques chez les patients déprimés bipolaires par rapport aux unipolaires.

1.6.4. Conclusion sur la neurocognition

Au total, les études mettent en évidence des altérations non spécifiques des fonctions neuropsychologiques dans le trouble unipolaire et le trouble bipolaire en phase dépressive et maniaque (en particulier des fonctions exécutives, des processus de mémorisation notamment verbale, et d'attention notamment soutenue).

Seulement une dizaine d'études comparent la dépression unipolaire versus la dépression bipolaire et leurs résultats sont parfois contradictoires. Il serait risqué de conclure pour le moment mais la majorité des études ne retrouve pas de différences dans les atteintes cognitives.

Concernant la période euthymique, les études montrent la persistance d'atteintes et notamment sur les fonctions exécutives chez les sujets unipolaires comme les bipolaires en rémission. De ce fait, l'atteinte des fonctions exécutives pourrait être considérée comme un marqueur trait.

Ces altérations sont plus sévères au cours des épisodes dépressifs marqués et notamment avec symptômes psychotiques, mélancoliques mais aussi sur des terrains spécifiques comme chez les sujets âgés de plus de 60 ans comme nous le montre l'étude de Thomas et al (188).

De plus, ces atteintes sont retrouvées par Ferrier et al (189), Clark et al (165) et Arts et al (190), chez les apparentés au premier degré des patients bipolaires.

1.7. Neuroimagerie des troubles de l'humeur

1.7.1. Anomalies d'état et de trait

L'imagerie cérébrale (structurelle et fonctionnelle) peut mettre en évidence aussi bien des anomalies d'état qui permettent d'appréhender les modifications cérébrales concomitantes d'un état aigu, mais aussi des anomalies de trait lorsque le patient est en période de rémission. Cela pourrait permettre de donner des pistes pour comprendre la physiopathologie des troubles étudiés et repérer des facteurs de vulnérabilité.

1.7.2. Rappels concernant la neuroimagerie

1.7.2.1. En imagerie structurelle

L'IRM :

- En technique VBM, par un calcul statistique et le recalage du cerveau du sujet par rapport à un modèle, elle permet de recalculer l'IRM à partir d'unités de volume en 3 dimensions, les voxels.
- La DTI ou MTI est basée sur l'étude de la diffusion des molécules d'eau. Les molécules d'eau ayant tendance à diffuser parallèlement aux fibres blanches, elle permet d'étudier indirectement la direction et la cohérence des fibres blanches (estimées par l'indice d'anisotropie fractionnaire ou FA, lorsque la fraction d'anisotropie normal est égale à 1, en présence d'une lésion de la substance blanche, on observe une diminution de la fraction d'anisotropie) et la microstructure de la matière blanche (estimée par l'ADC ou coefficient apparent de diffusion).

1.7.2.2. En imagerie fonctionnelle

La PET est une technique de scintigraphie qui mesure en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe, grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable.

Pour l'IRMf, on peut retenir deux techniques : la technique Bold et l'ASL.

- La technique Bold consiste à mesurer le signal Bold, c'est-à-dire le taux d'oxygénation du sang lors d'une tâche donnée. Cette technique mesure par conséquent plus les effets d'une tâche cognitive que ceux de la pathologie sous-jacente.
- Pour pallier cette difficulté, on utilise la technique dite ASL, une méthode permettant de mesurer le CBF au repos (donc sans passation de tâche cognitive).

1.7.3. Trouble de l'humeur en imagerie structurelle

1.7.3.1 Imagerie structurelle et maturation cérébrale

Les études récentes pratiquées chez des sujets adolescents ont montré que la maturation cérébrale survient de façon hétérogène selon la région cérébrale. Les régions sous-corticales sont matures dès le début de l'adolescence alors que certaines régions du cortex cérébral terminent leur maturation vers l'âge de vingt-cinq ans (191).

- Cette maturation implique une perte de la matière grise à partir de la puberté à des moments différents selon les structures cérébrales. Cette perte de matière grise est

accompagnée d'un déclin important du nombre de neurones (30000 synapses/sec). Ce processus commence par les aires sensorimotrices primaires (aires pariétales dorsales) et progresse dans toutes les directions.

- Parallèlement, on observe une augmentation du volume de certaines structures, négativement corrélée à la densité de substance grise (en particulier dans les cortex frontal, dorsal et pariétal postérieur). Les régions frontales qui présentent la réduction de substance grise la plus robuste sont celles qui vont continuer une croissance soutenue après l'adolescence. La perte de matière grise permet aux structures adjacentes de s'accroître en volume.
- Cette élimination synaptique est associée à une augmentation de la focalisation de l'activité cérébrale au cours des tâches cognitives. Par exemple, la maturation du cortex préfrontal s'accompagne d'un accroissement clinique des capacités de raisonnement abstrait, de bascule attentionnelle, d'inhibition des réponses, de vitesse de traitement des informations. Progressivement, le cortex préfrontal va adopter un rôle croissant de régulation émotionnelle, de planification et d'organisation des comportements. La région du sillon collatéral, par exemple, subit une grande perte de substance grise car elle fait partie des régions qui perdent 5% d'épaisseur corticale par an
- Le développement des faisceaux de substance blanche est un facteur important également : la substance blanche présente une augmentation linéaire au cours de l'adolescence, avec une augmentation de l'anisotropie fractionnaire et un accroissement des faisceaux.

1.7.3.2. Imagerie structurelle de l'épisode dépressif caractérisé

A l'étage cortical et pré frontal :

- Une atrophie du cortex orbito-frontal est retrouvée dans la méta-analyse de Lorenzetti et al (192). Elle serait plus marquée à gauche et chez les patients présentant une symptomatologie sévère.
- L'atrophie du CCA est retrouvée par de nombreux auteurs (Strakowski et al (193), Botteron et al (194)) et ce, dès le début de la maladie, dans sa partie antérieure ventrale et subgenuale (en avant du genu du corps calleux).

A l'étage sous cortical ensuite :

- L'atrophie hippocampique est très bien documentée en cas de dépression. Une récente méta-analyse de Santos et al (195) sur 29 études et 1300 patients d'âges divers arrive à la conclusion d'une association significative entre atrophie hippocampique et dépression, sans différence significative de latéralité. Selon Lorenzetti et al (192) et Mac Master et al (196), l'ancienneté du trouble semble jouer un rôle critique dans la réduction du volume de cette région. Cette atrophie participe aux troubles mnésiques. Notons également que sur le plan thérapeutique, l'atrophie des cellules pyramidales de l'hippocampe au niveau CA3 diminue à la suite d'utilisation d'antidépresseurs.
- L'atrophie amygdalienne : de même que pour l'hippocampe, l'atrophie de l'amygdale est plus marquée dans les épisodes dépressifs de longue durée ou répétés selon Frodl (197) et al et Hastings et al (198). Elle est également plus souvent retrouvée chez la femme.

1.7.3.3. Imagerie structurelle et trouble bipolaire

A l'étage cortical et pré frontal tout d'abord :

- Une multitude d'études retrouve des réductions nombreuses des volumes du cortex pré-frontal.
- Selon Ongur et al (199) et Rajkowska et al (200), la réduction du volume de ces structures est à mettre en corrélation directe avec la diminution de la densité gliale en microscopie.
- La modification de l'épaisseur de la SG serait en lien selon Lyoo (201) et al et Hajek et al (202) avec la chronicité du trouble.
- L'atrophie siège principalement au niveau pré frontal orbitaire Matsuo et al (203) et ventro-médian ou subgenuel (Drevets et al (204) , Blumberg et al (205), Botteron et al 194). Cette dernière région permet de passer d'un affect à un autre, tout en étant très impliquée dans le sentiment de plaisir et de renforcement positif.
 - o Selon Blumberg et al (205), cette atrophie serait plus importante chez les individus présentant des cycles rapides.
 - o Blumberg et al (205), et Harrison et al (206) montrent que cette atrophie du cortex préfrontal ventro médian répondrait au traitement par lithium.

A l'étage sous cortical :

- L'atrophie hippocampique est retrouvée dans l'ensemble de la littérature (Brambilla et al (207) Wijeratne et al (208) mis à part l'étude d'Altshuler et al (209) qui retrouve une hypertrophie
- Une hypertrophie amygdalienne est également notée (Strakowski et al (211) Bora et al 210).
- Selon les études, le striatum présenterait soit une augmentation soit une diminution de volume (Adler et al (212) ; Malhi et al (213)).
- Selon Hauser et al (214), l'hypertrophie temporale limbique serait plus importante dans le TBI par rapport au TB II.

Nous retrouvons également des anomalies de la substance blanche (SB).

- Initialement, de nombreux auteurs ont noté la présence d'hypersignaux sub-corticaux en T2 à l'IRM (Dupont et al (215) Figiel et al (216), Mac Donald et al (217) Altshuler et al (218), Aylward et al (219), ainsi qu'une dilatation du système ventriculaire (Elkis et al (220)). Cependant, cet élargissement ne sera que peu retrouvé par la suite et Strakowski et al (221) notent que, s'il est présent, il est moindre que celui retrouvé dans la schizophrénie.
- Chez les sujets bipolaires âgés, le nombre de lésions vasculaires est retrouvé de façon plus importante en comparaison à des sujets témoins d'âge similaire (Fujikawa et al (222) , Rabins et al (223), Aylward et al (219)). Ceci est le cas notamment dans les territoires profonds. La méta analyse de Beyer et al (224) conclue à un OR de 3,2 (IC 95% 2,2, 4,5) pour les hypersignaux de la substance blanche profonde sous corticale, et un OR de 2,5 pour tous les territoires confondus. Lisy et al (225) montrent que le nombre et la gravité de ces lésions seraient d'autant plus importants qu'il y aurait eu plus d'épisodes thymiques. Pour Sussmann et al (226), ces anomalies ne seraient pas associées à la prise de traitements psychotropes.
- En imagerie par tenseur de diffusion, Houenou et al (227) notent des modifications du cingulum (fibres de substance blanche reliant gyrus cingulaire et complexe hippocampe + amygdale) par augmentation du couplage amygdale-hippocampe et cingulum du fait

d'une augmentation du nombre de fibres myéliniques entre ces deux zones importantes dans le trouble bipolaire. Ces données sont retrouvées y compris en phase euthymique mais uniquement à gauche selon l'étude.

- D'autres études comme celle de Bruno et al (228) et Benedetti et al (229) vont plutôt dans le sens d'un « dysfonctionnement de connexion » de la substance blanche comme nous le rappelle l'étude de Brambilla et al (230) résumant le sujet. Cependant, il n'est pas clair si ces anomalies résultent d'un développement neurologique défectueux ou constituent des changements compensatoires.

Ces anomalies structurales peuvent être retrouvées chez les apparentés de premier degré selon Fusar-Poli et al (231).

1.7.3.4 Différences structurelles dans la dépression et UP versus bipolaire

Selon Strakowski et al (193), l'atrophie pré frontale n'est pas spécifique à un trouble puisqu'elle est retrouvée à la fois dans l'EDC et le trouble bipolaire. Cependant, la différence est d'avantage au niveau sous cortical temporal.

- Au niveau amygdalien tous d'abord : l'atrophie est observée en cas de dépression, une hypertrophie en cas de trouble bipolaire.
- Au niveau de l'hippocampe : une atrophie, une taille normale, une hypertrophie en cas de trouble bipolaire, une atrophie en cas de dépression.
- L'hypertrophie thalamique n'est que peu retrouvée en cas de dépression, ceci serait sûrement plus vrai pour le trouble bipolaire (Krishann et al (232), Parashos et al (233)).
- Pour cet auteur, cela suggère que le tronc commun de l'atrophie pré frontale conduit à une perte de modulation corticale et une expression soit vers une dépression, soit vers une manie en fonction des lésions ou zones d'atteintes sous-corticales. L'auteur rappelle qu'il ne s'agit que d'une suggestion, visiblement non partagée par Blumberg et al (248-247)

1.7.4. Troubles de l'humeur en imagerie fonctionnelle

L'hypo activation pré frontale, initialement décrite par David H Ingvar et Goran Franzen en 1974 chez des schizophrènes, puis reprise par Nancy Andreasen en 1997, qui l'associe à une hyper activation de certaines régions sous corticales (thalamus, cingulaire postérieur) suggérant un déséquilibre entre les circuits cortico-sous corticaux.

L'hypo activation pré frontale est ensuite retrouvée dans d'autres pathologies mentales, passant du champ de la dépression, aux troubles anxieux pour finir par le trouble bipolaire.

1.7.4.1. Imagerie fonctionnelle de l'épisode dépressif caractérisé

Au niveau cortical et pré frontal

- Une hypoactivité du cortex préfrontal subgénéral (BA 25) et du CCA antérieur (BA 24,23) est retrouvée par de nombreux auteurs (Baxter et al (234), Drevets et al (235)), cette anomalie est retrouvée dès la phase initiale de la maladie.
- Une hypo activité du cortex pré frontal dorso latéral (BA 9, 46) selon Fitzgerald et al
- Une hypo ou hyper activité du cortex pré frontal orbitaire (OFC). Selon Du et al (237), l'OFC médial (BA 13) et le cortex préfrontal ventromédial ont des connexions directes avec l'ACC pré-général (BA 33,32) et l'ACC subgénéral (BA 25,32). Ces régions sont toutes des domaines liés aux récompenses. L'OFC latéral, le gyrus frontal inférieur (BA 11,47) sont étroitement connectés (ceci particulièrement vrai à droite) et ont des connexions directes étroites avec le cortex cingulaire antérieur supra callosal (BA24). Ses régions sont toutes des domaines de punition.

- Li et al (238) notent que les hypoactivités pré frontales seraient plus importantes dans les dépressions résistantes comparativement aux dépressions simples.
- Navarro et al (239) retrouvent que l'utilisation d'antidépresseurs et de l'ECT font régresser l'hypo activité initiale dans une population âgée. Plusieurs auteurs retrouvent ce principe quant à l'utilisation de la RTMS dans la dépression.

Au niveau sous cortical

- Une hyper activité amygdalienne est retrouvée dans de nombreuses publications (Fales et al (240) et Matthews et al (241). Cheng et al (242) retrouvent chez 336 patients présentant un EDC une diminution des connectivités entre l'amygdale et 7 régions : le cortex orbito-frontal médial (BA 13) impliqué dans le système de récompense, le cortex orbito-frontal latéral et antérieur (BA 11,47), le cortex temporal latéral (gyrus temporal inférieur BA 20, gyrus fusiforme BA 37 et pole temporal) impliqué dans les processus visuels, les aires temporales médiales (BA 38, 20) impliquées dans les mécanismes mnésique, l'insula, le striatum ventral, et les aires somato-sensori-motrices. (BA 1,2,3,4). La diminution de la connectivité avec le cortex orbito-frontal médial et le lobe temporal est corrélée de façon significative à la sévérité des symptômes dépressifs et à la durée de la maladie.

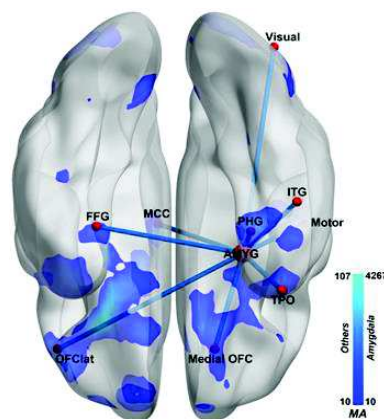


Figure 11 : anomalies de la connectivité de l'amygdale selon Chen (242).

1.7.4.2 Imagerie fonctionnelle du trouble bipolaire

La majorité des études retrouvent une hypoactivité du cortex préfrontal :

- En région orbito pré frontale ou pré frontal inférieure (O'Connell et al (243), Chen et al (244))
- En région pré frontale antérieure (Rubinsztein et al (245), Drevets et al (235), Baxter et al (234)) en particulier dans le cortex pré frontal ventrolatéral (Chen et al 244) et dans le cortex ventro median aussi appelé pré frontal subgenuel (Schecklmann et al 246 et Blumberg et al 247-248)
- Quant à la région préfrontale dorso latérale, les données sont contradictoires. Certains auteurs retrouvent dans cette zone soit une hypo activité (Baxter et al 234, Townsend et al 249), soit une hyper activité. Cependant, dans la majorité des études, il s'agit d'une hypo activité. Pour Towsend l'hypo frontalité dorsolatérale se retrouve dans toutes les phases de la maladie et serait un marqueur de trait.

Anomalies sous corticales

- Un nombre important d'études (Blumberg et al 246-247, Rubinsztein et al 245) retrouvent une hyper activité du CCA, que ce soit en phase dépressive ou en phase maniaque et notamment selon ce dernier auteur dans sa partie dorsale (BA 32, correspondant à la partie cognitive de l'émotion).

La majorité des études montrent une hyperactivité au niveau du lobe temporal en région limbique, particulièrement à droite :

- Hyper activité amygdalienne (Yurgelun-Todd et al (250), Chen et al (244))
- Hyper activité para-hippocampique (Chen et al (244))
- L'hyperactivation amygdalienne et para-hippocampique sont présentes en réponse à des stimuli de valence positive et négative. Elles sont retrouvées dans tous les états thymiques même si l'hyperactivation amygdalienne semble plus importante en phase maniaque (Marchand et al (251), Chen et al (244)).

Selon Blumberg et al (246-247), dans ses études chronologiques sur des populations adolescentes : il serait retrouvé initialement une atteinte sous corticale avec hyperactivité sous-corticale temporale limbique, qui fragiliserait la maturation des régions frontales corticales et provoquerait leur hypofonctionnement ultérieur.

Philips et al (252) ont proposé un modèle explicatif des atteintes, opposant pour cela le système de régulation volontaire ou cognitive de l'émotion (processus lent, top-down, voie neurale dorsale) versus le système de régulation automatique de l'émotion (processus rapide, bottom-up, voie neurale ventrale). Selon ce modèle :

- Les régions impliquées dans le traitement automatique des émotions sont hyper actives : amygdale, thalamus, striatum ventral (noyaux caudé ventral et putamen), CCA ventral, pré frontal inférieur ou orbitaire.
- Les régions en charge de la régulation volontaire, cognitive, lente sont hypo actives : CCA dorsal, cortex pré frontal dorso latéral, cortex pré frontal ventral latéral.
- Cela est également retrouvé dans la méta-analyse d'Houenou et al (253).

1.7.5. Conclusion de la neuro imagerie

Comme nous le rappelle le Professeur B. Millet et al (126), les résultats les plus convaincants des troubles de l'humeur sont du domaine structurel, bien que l'approche fonctionnelle permette d'appuyer certains des résultats structurels. L'ensemble des résultats est beaucoup plus difficile à interpréter pour le moment du fait de résultats contradictoires.

Les troubles bipolaires impliquent des lésions de la SG et de la SB sur les circuits cortico- sous corticaux. Les lésions principales à retenir sont :

- Au niveau de la SB : modifications du cingulum par augmentation du couplage amygdale-hippocampe et cingulum.
- Au niveau de la SG corticale : une atrophie dans deux régions importantes, le CCA et le cortex préfrontal subgénéral, et une hypertrophie de noyaux de la base (amygdale, noyau caudé, putamen +/- thalamus).
- Selon la théorie de Blumberg, l'atteinte sous corticale précéderait l'atteinte corticale.*

Pour l'épisode dépressif caractérisé, nous proposons le resume sous forme de figure, (254)

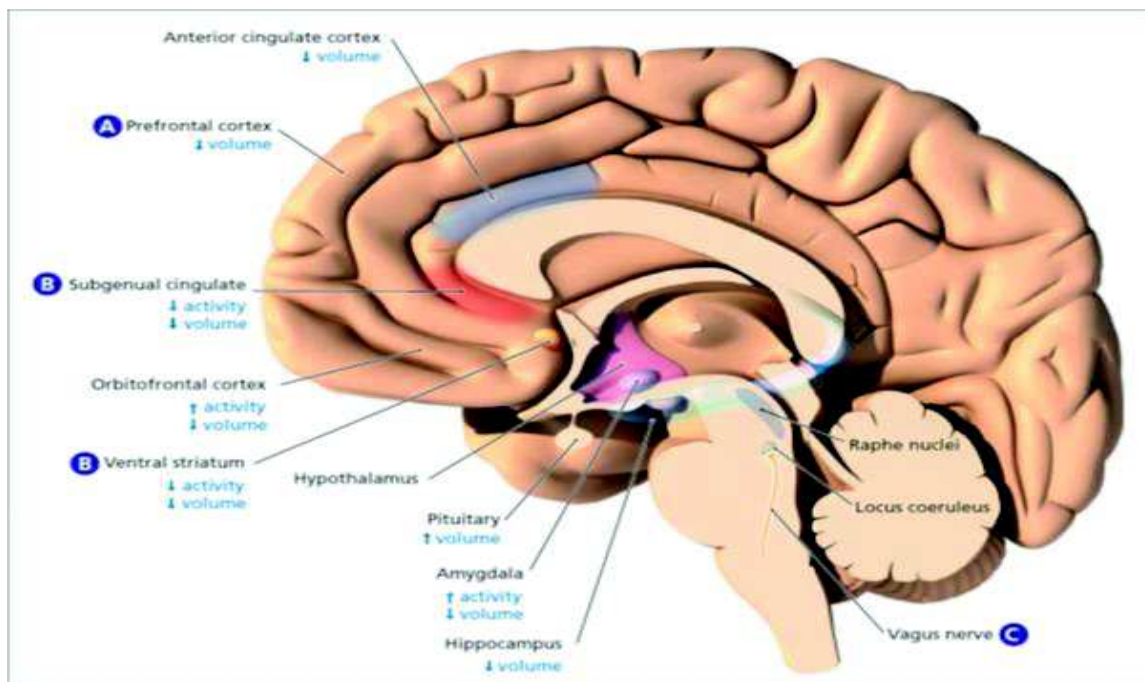


Figure 12 : Dépression, illustration des anomalies structurelles et fonctionnelles (254)

Tableau récapitulatif des atteintes structurelles dans les troubles de l'humeur.

	Dépression	TB
Dupont et al (215)		Hyper signal SB en T2 Pas de différence pour le volume global de SG
Figiel et al (216)		Hyper signal SB en T2
Mc Donald et al (217)		Hyper signal SB en T2
Aylward et al (219)		Hypertrophie caudale Hypersignal de la SB en T2
Altshuler et al (218)		Hyper signal SB en T2 Atrophie de la SG en temporal limbique non reproduite dans l'ensemble des autres études, qui retrouvent des hypertrophies dans les mêmes régions
Elkis et al (220)		Dilatation ventriculaire
Drevets et al (204)	Atrophie CCA Atrophie cortex préfrontal subgenual	Atrophie CCA Atrophie cortex préfrontal subgenual
Ongur et al (199)	Atrophie cortex préfrontal subgenual	
Altshuler et al (209)		Hypertrophie amygdalienne
Strakowski et al (211)		Hypertrophie amygdalienne
Hauser et al 2000 (214)		Hypertrophie du temporal limbique, bipolaire de type I > de type II
Strakowski et al 9221)		Hypertrophies sous corticales : noyau caudé, putamen, amygdale, thalamus +/- Élargissement ventriculaire (moins important que dans la schizophrénie)
Botteron et al 2002 (194)	Atrophie cortex préfrontal subgenual (dès le début)	
Phillips et al (252)		Hypertrophies sous corticales : noyau caudé, putamen, thalamus
Brambilla et al (207)		Hypertrophie de l'amygdale
Bruno et al (228)		Atrophie CCA et préfrontal subgenual droit
Blumberg et al (246-247)		Atrophie CCA et préfrontal subgenual Hypertrophie des noyaux de la base chez des adolescents bipolaires à début précoce. Hypothèse que l'atteinte des noyaux de la bases serait initiale
Blumberg et al (246-247)		Atrophie du préfrontal ventro-médian chez des adolescents bipolaires à début précoce. Atrophie plus importante dans les cycles rapides

		Utilisation lithium pourrait avoir un effet neuroprotecteur, en bloquant possiblement l'atrophie préfrontale ventrale
Macmaster et al (196)	Atrophie hippocampe (précoce)	
Houenou et al (227)		Anomalies de la connectivité au niveau de la SB (augmentation du nombre de fibres) entre CCA et le complexe amygdalo-hippocampique
Beyer et al (224)		OR 3,2 Hypersignaux SB profonde OR 2,7 Hypersignaux sous-corticaux SG
Harrison et al (206)		Le lithium serait associé à une ré augmentation du volume du gyrus cingulaire et cortex frontal subgénéral
Drevets et al (204)	Atrophie cortex préfrontal subgénéral Atrophie du CCA	Atrophie cortex préfrontal subgénéral Atrophie du CCA
Lorenzetti et al (292)	Atrophie hippocampique (précoce)	
Santos et al. (295)	Atrophie hippocampique (sans différence significative de latéralité)	

Tableau résumant la neuro imagerie fonctionnelle des troubles de l'humeur (dépression en jaune, bipolarité en vert)

	Dépression et UP	TB sans précision	TB + dépression	TB + manie	TB + euthymie
Baxter et al (234)	Hypo activité cortex pré frontal antérieur et latéral au repos		Hypo activité cortex pré frontal dorso latéral au repos		Hypo activité cortex pré frontal antérieur et latéral
O'Connell et al (243)				Hypo pré frontalité notamment en région inférieure (inférieure à celle des schizophrènes) au repos Hyper activité temporale limbique (supérieure à droite) au repos	
Drevets et al (235)	Hypo pré frontalité antérieure subgénérale retrouvée chez UP et apparentés au repos		Hypo pré frontalité antérieure subgénérale retrouvé chez BP et apparentés BP au repos		
Yurgelun-Todd et al (250)		Hypo pré frontalité dorso latérale en tache d'affect facial craintif Hyper activité amygdalienne en tache d'affect facial craintif			
Rubinsztein et al. (245)				Hypo pré frontalité antérieure droite (BA 10) lors de tache Hyper activité du CCA dorsal (BA 34) lors de tache, proportionnelle aux symptômes de manie, augmentation non corrélée à la difficulté de la tache	
Navarro et al (239)	Diminution de l'hypo frontalité initiale suite aux traitements par AD ou ECT, pas de différence entre les deux traitements (population âgée)				
Blumber et al 2003 (247) Blumber et al 2005 (248)		Hypo activité pré frontale subgénérale lors de tache FE	Hypo activité pré frontale subgénérale (plus nette en phase de dépression) lors de tache		Hypo activité pré frontale subgénérale (moins nette par rapport à la phase dépressive) lors de tache

		Hyper activité CCA lors de tâche FE	Hyper activité CCA (plus nette que la phase euthymique) lors de FE		Hyper activité CCA (moins nette que la phase dépressive)
Phillips et al (252)		Modèle explicatif des atteintes, opposant système de régulation volontaire ou cognitive de l'émotion versus le système de régulation automatique de l'émotion Voie automatique des émotions hyper active Voie volontaire cognitive hypo active			
Towsend et al (249)		Hypo activité pré frontale dorso latérale	Hypo activité pré frontal dorso latérale	Hypo activité pré frontal dorso latérale	Hypo activité pré frontal dorso latérale
Marchand et al (251)		Hyper activité amygdalienne et para hippocampique dans tous les états thymiques mais plus importante en phase maniaque	Hyper activation amygdalienne et para hippocampique (moins importante qu'en phase maniaque)	Hyper activation amygdalienne et para hippocampique (plus importante en phase maniaque)	
Chen et al (242)		Hyper activité lobe temporal médial et ganglions de la base		Hypo activité pré frontale inférieure et ventro latérale	Hyper activité amygdalienne
Schecklmann et al (246)	Hypo activité pré frontale subgénuale en tâche FE	Hypo activité pré frontale subgénuale en tâche FE			
Li et al (238)	Les dépressions résistantes ont une hypo frontalité plus marquée que les dépressions non résistantes				

1.8. Hypothèses neurobiologiques des troubles de l'humeur.

1.8.1. Les hypothèses mono-aminergiques des troubles de l'humeur

1.8.1.1 Rappels physiologiques

Nous rappelons brièvement les deux principaux systèmes mono-aminergiques et leurs fonctions (255-256).

Le système sérotoninergique : la plupart des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se situent au niveau du raphé, dans le tronc cérébral, et projettent vers :

- cortex frontal : régulation de l'humeur
- ganglions de la base : régulation de la motricité (akathisie, agitation), obsessions et compulsions
- cortex limbique : régulation de l'anxiété
- hypothalamus : régulation de l'appétit et des comportements alimentaires, douleur

- tronc cérébral : régulation du sommeil (insomnies), régulation de l'émétisme (CTZ chemoreceptor trigger zone ou centre de vomissement, riche en 5HT3)
- moelle épinière : régulation de la sexualité (diminution libido)
- tube digestif (récepteur 5HT3 et 5HT4) : régulation du péristaltisme

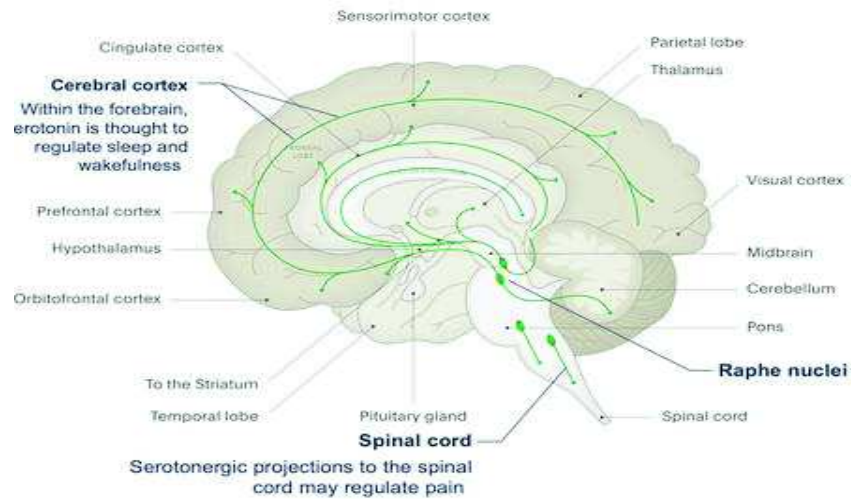


Figure 13 : modélisation du système sérotoninergique (257).

Le système noradrénergique : la plupart des corps cellulaires des neurones noradrénergiques se situent au niveau du locus coeruleus. La noradrénaline coordonne la réponse “*combat ou fuite*”, jouant ainsi un rôle dans l’attention, la capacité de fixer son attention, et l’élaboration d’une réaction face à une menace. De par ses projections axonales dans différentes zones cérébrales, ce système est impliqué dans la régulation de différentes fonctions :

- cortex frontal : régulation de l’humeur.
- cortex préfrontal : régulation de la cognition, de l’attention, et de la mémoire.
- cortex limbique : régulation des émotions, de la fatigue et de l’agitation.
- cervelet : régulation de la motricité.
- tronc cérébral : régulation de la pression artérielle.

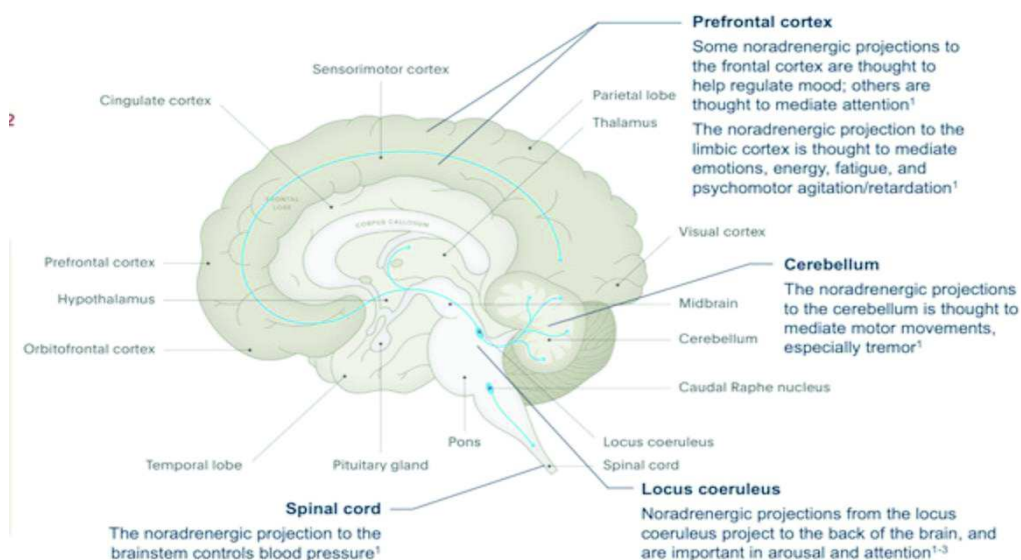


Figure 14 : modélisation du système noradrénergique (257).

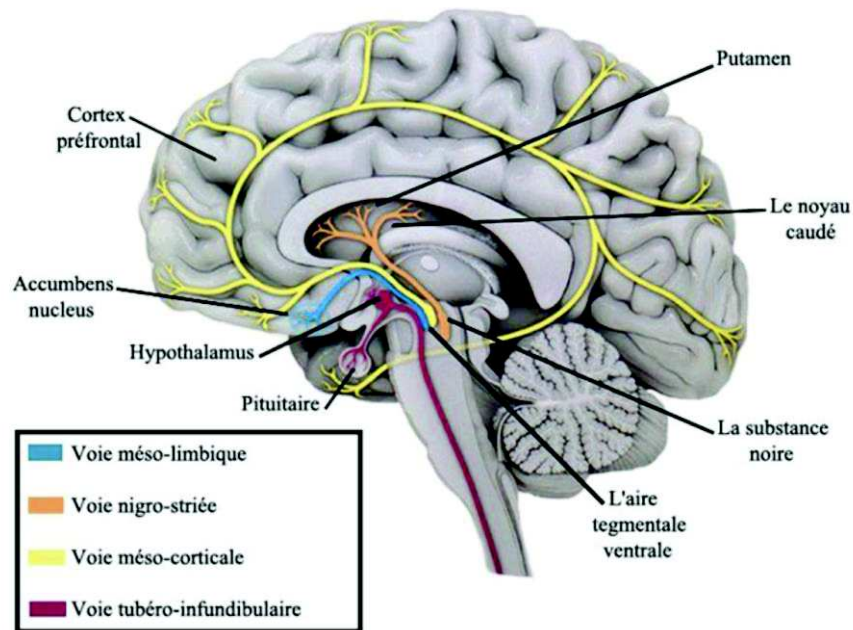


Figure 15 : système dopaminergique (258).

Le système dopaminergique : la plupart des corps cellulaires des neurones dopaminergiques se situent au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). On distingue 4 voies :

- la voie méso-limbique : de l'ATV au striatum ventral.
- la voie méso-corticale : de l'ATV au cortex préfrontal.
- la voie nigro-striée : de la substance noire au noyau caudé et putamen.
- la voie tubéro-infundibulaire : de l'hypothalamus à l'hypophyse.

1.8.1.2 L'hypothèse mono-aminergique :

Depuis les années 60 et la découverte des premiers antidépresseurs (tricycliques), l'hypothèse monoaminergique est la première grande tentative de théorisation moléculaire de la dépression. Elle est retrouvée par la suite dans le trouble bipolaire.

C'est l'hypothèse selon laquelle un déséquilibre des trois monoamines (sérotonine - 5HT, noradrénaline - NA et dopamine - DA) serait responsable de la symptomatologie clinique. Ainsi, une libération importante de la quantité de ces neurotransmetteurs serait responsable des phases maniaques alors qu'une libération en quantité insuffisante serait responsable des épisodes dépressifs caractérisés. Ce modèle neurobiologique impliquerait de renoncer au modèle catégoriel clinique de la manie ou de la dépression, par une approche dimensionnelle dans laquelle les trois monoamines seraient impliquées à la fois dans les symptômes dépressifs et maniaques. Cette orientation a contribué au développement des autres classes d'antidépresseurs (IMAO, ISRS, IRSNa, bupropion). La dopamine et la sérotonine sont à l'heure actuelle les deux cibles pharmacologiques prioritaires. Ainsi, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont utilisés dans le traitement la dépression (259) (260), et les antipsychotiques par leur action anti dopaminergique dans celui de l'état maniaque (261).

1.8.1.3 L'hypothèse des récepteurs monoaminergiques

Depuis les années 90 et une multitudes d'articles comme l'emblématique de Charney et al (262), il s'est développé l'idée que la dépression serait liée à une augmentation du nombre de récepteurs monoaminergiques post synaptiques et une hypersensibilité de ces mêmes récepteurs, grâce à l'utilisation de sondes neuroendocriniennes ou par l'étude de tissus périphériques (plaquettes, lymphocytes). Ainsi l'effet clinique des traitements serait la

conséquence d'une diminution de la densité et de l'expression de ces récepteurs, même si cette dernière se fait dans un temps plus court que celle de l'amélioration clinique comme nous l'explique Duman et al (263).

1.8.1.4 Système glutamatergique et gabaergique

De façon très schématique, le glutamate est un neurotransmetteur excitateur alors que le gaba serait inhibiteur. Déjà connu dans les troubles neurologiques comme la maladie de Huntington, d'Alzheimer, et de Parkinson (264), le couple glutamate - gaba a suscité un vif engouement depuis les années 1980 pour expliquer les maladies mentales toujours dans le but d'en déduire de nouvelles thérapeutiques. Des anomalies glutamatergiques sont en effet notées en post et anté-mortem chez des patients unipolaires et des patients bipolaires dépressifs.

Ainsi le système glutamatergique serait impliqué dans les mécanismes de l'épisode dépressif caractérisé et la dépression bipolaire, par diminution glutamatergique (265), et ce, quelle que soit la phase (manie, euthymie, dépression). De plus, ce modèle est repris dans le domaine génétique : des mutations génétiques des voies moléculaires du glutamate semblent être impliquées dans le trouble bipolaire (cf génétique).

De cette théorie en découlent des utilisations thérapeutiques. Ainsi Kryskal et al (266) nous expliquent que des thymorégulateurs (lamotrigine, lithium chez l'homme et de nouveaux antidépresseurs comme les antagonistes des récepteurs NMDA et agonistes partiels de la glycine - B sur le modèle animal du rat ainsi que sur le modèle humain (267)) ont pu montrer des propriétés anti dépressives par régulation et augmentation des taux de glutamate. Ainsi récemment, l'étude de Berman et al (268) a mis en lumière les propriétés antidépressives en phase aiguë de la kétamine (antagoniste NMDA) sur l'homme. Pour fonctionner, les récepteurs NMDA (AA1) auraient besoin de l'activation des récepteurs à la glycine par cette même substance. Les agonistes partiels et antagonistes de la glycine pourraient permettre une antagonisation des récepteurs NMDA, une augmentation des taux de glutamate et une action antidépressive, et être une piste non négligeable pour la compréhension de la modulation des récepteurs NMDA. Ainsi la D cycloséride (antituberculeux) serait un agoniste partiel de la glycine, et donc un agoniste partiel NMDA, qui pourrait avoir des propriétés antidépressives et permettre de mieux comprendre les voies métaboliques de la dépression.

L'amantadine a une faible affinité non compétitive antagoniste du récepteur NMDA. À fortes doses, l'amantadine réduit la fonction des récepteurs NMDA d'environ 50 %. Cet effet est attribué à son instabilité au sein du canal à calcium du récepteur NMDA. Ce médicament a montré des signes d'activité antidépressive chez les patients unipolaires, les patients dépressifs bipolaires et en dépression, et les patients atteints de la maladie de Parkinson (269) (270–272).

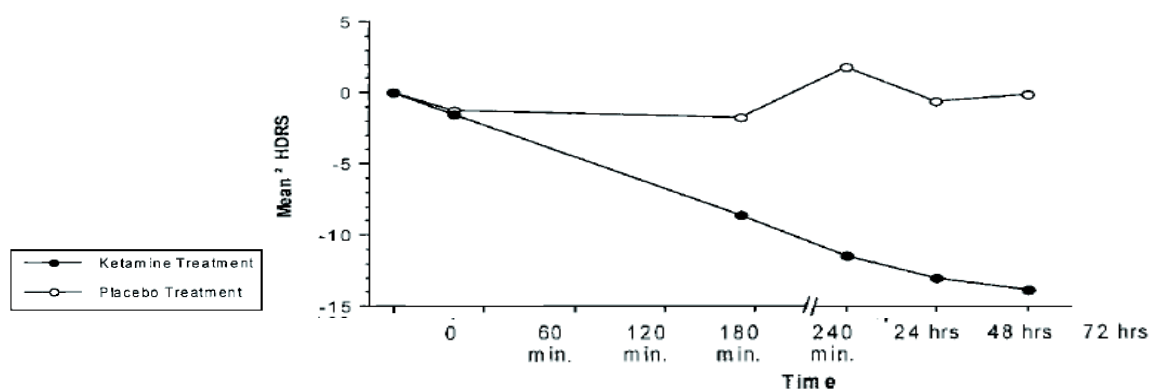


Figure 16 : Preuve de l'effets antidépresseurs en aigus (<72h) de la kétamine chez les patients souffrant de dépression majeure selon étude de Berman et al 2000 (268) HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

Il en serait de même pour la manie ou la psychose. Certains auteurs suggèrent que l'effet du valproate pourrait être dû au mécanisme gabaergique, par augmentation des taux de GABA intracérébraux (273-275) dont le mécanisme réel reste obscur à l'heure actuelle. Les mêmes auteurs émettent l'idée que la régulation de la transmission gabaergique pourrait se faire par inhibition de l'activité dopaminergique de la voie mésolimbique et de la stimulation de sa voie méso corticale, notamment améliorée par utilisation combinée avec un antipsychotique (276). Il en va de même pour le lithium, qui en phase maniaque pourrait être responsable d'une augmentation gabaergique selon de nombreux auteurs (277).

1.8.1.5 Hypothèse monoaminergique de l'expression génique et hypothèse neurotrophique

Cette hypothèse, née dans les années 2000, considère que la dépression serait liée à un "pseudo déficit" en monoamines dû en réalité à un déficit de transduction intracellulaire du signal distal post synaptique malgré un taux normal de neurotransmetteurs et de récepteurs. Ceci revient à dire qu'il existerait une insuffisance de la cascade moléculaire après la fixation du neurotransmetteur sur son récepteur, qui est depuis quelques années mis en lien étroit avec une baisse de l'expression génique de facteurs neurotrophiques et donc l'hypothèse neurotrophique (278).

1.8.2. Hypothèse neurotrophique des troubles de l'humeur

1.8.2.1 Rappel sur les neurotrophines, BDNF et la voie CREB

1.8.2.1.1 Les neurotrophines

Les neurotrophines des mammifères sont des protéines qui incluent le facteur de croissance nerveuse ou NGF, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau BDNF, les neurotrophines NT3, NT 4 et NT5. La plupart des fonctions des neurotrophines sont médiées par la famille des récepteurs de la tropomyosine kinase (Trk), des récepteurs de la tyrosine kinase. L'interaction des neurotrophines avec les récepteurs Trk est spécifique : le NGF se lie à TrkA, BDNF et NT 4 se lient tous les deux à TrkB, et NT 3 se lie avec l'affinité la plus élevée à TrkC mais est également capable de signaler via TrkA et TrkB.

Le BDNF (sur lequel nous allons revenir) se fixe sur deux récepteurs : avec une forte affinité au TrkB ou Track B (recepteur tyrosine kinase B, intracellulaire) et avec une faible affinité au LNGFR ou p75NTR. Le TrkB aurait un rôle dans la neurogénèse alors que le p75NTR régulerait l'apoptose, sur le modèle "du yin et du yang" (figure ci-dessous) comme nous l'explique l'étude de Lu (279).

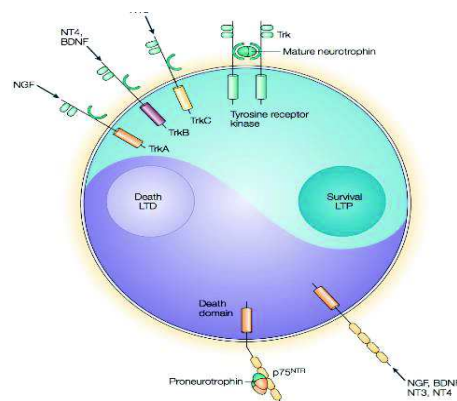


Figure 17 : neurotrophines et leurs récepteurs, d'après le modèle "yin et yang" de Lu (279)

1.8.2.1.2 CREB, cAMP Response Element Binding protein.

CREB est une protéine de liaison répondant à l'AMPc et un facteur de transcription ubiquitaire. Normalement lié à l'ADN sur le site CRE ou CaRE (si voie du calcium intracellulaire), elle est non phosphorylée à l'état de repos et a peu d'activité transcriptionnelle, mais sa phosphorylation potentialise la transcription. Il existe plusieurs voies de phosphorylation de CREB : la voie de la PKC et de la Ras, et la voie du calcium intracellulaire par la CaMKII et la MAPK.

Un grand nombre de gènes sont régulés par la CREB : le gène BDNF, celui de l'enzyme tyrosine hydroxylase (intervenant dans la sécrétion de la sérotonine). L'ensemble est complexe puisque le BDNF, par l'intermédiaire de la CREB, peut lui-même favoriser la transduction de gènes codant par exemple la tryptophane hydrolase (TPH) ou des transporteurs de sérotonine et ainsi favoriser le circuit sérotoninergique et sa propre production une fois la sérotonine fixée à ses récepteurs post synaptiques. Ainsi, le circuit peut s'auto stimuler. Cependant, l'inverse est vrai aussi puisque le stress environnemental peut provoquer une réduction de l'expression du BDNF notamment par phénomène de méthylation et entraîner une baisse de la transmission sérotoninergique et une moindre réponse au stress (281-282).

La transduction de l'ARNm BDNF est elle-même régulée par la cascade CREB et les entrées intracellulaires calciques, encore très partiellement déchiffrées à l'heure actuelle (283-284).

Comprendre l'intégrité des voies du CREB et des voies qui les contrôlent pourrait fortement contribuer à la compréhension de la physiopathologie des troubles de l'humeur.

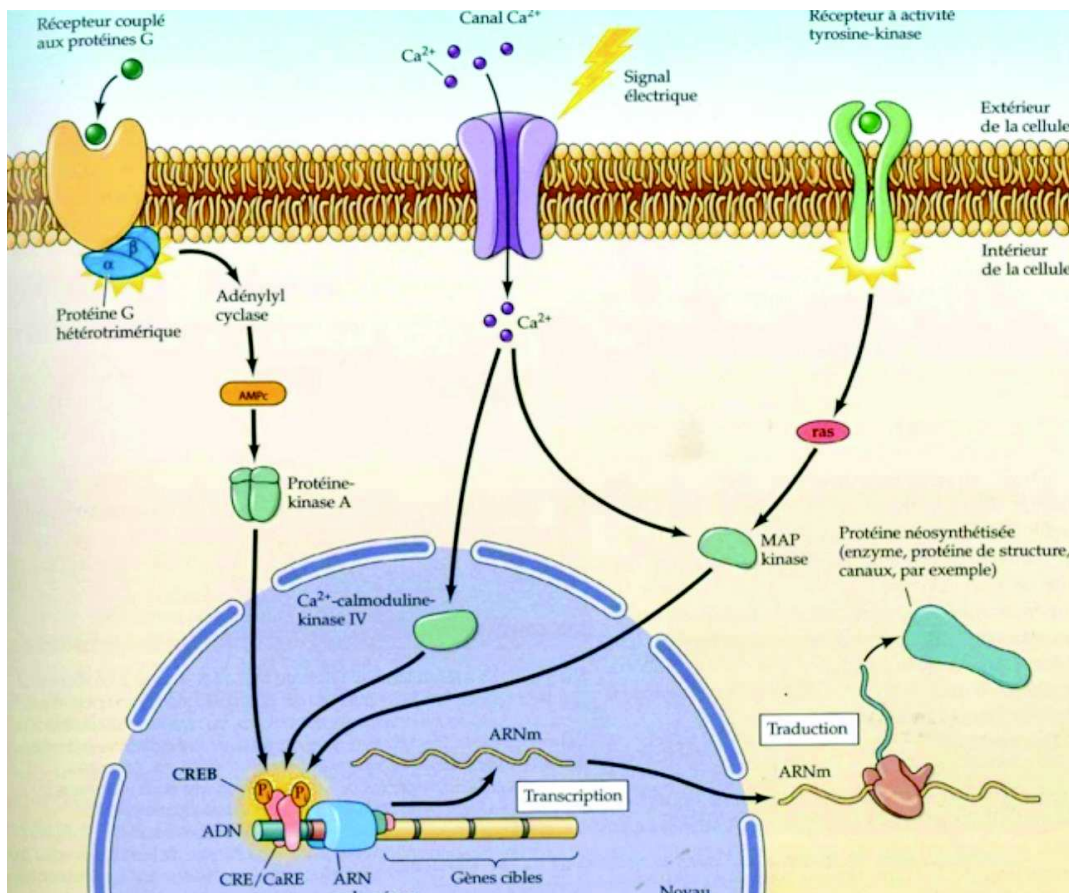


Figure 18 : Régulation de la transcription par la CREB issue de l'ouvrage Neurosciences de Purves (75).

1.8.2.2 BDNF et dépression

Le candidat majeur de cette hypothèse est le gène cible du BDNF. Cette neurotrophine joue un rôle dans plusieurs formes de plasticité neuronale : neurogène, synaptogénèse, maturation neuronale (284-286).

Selon cette hypothèse, la diminution de la transduction d'ARNm BDNF jouerait un rôle clef dans la dépression (285-286) et le trouble bipolaire (cf 1.8.4.2).

Selon Rasmusson et al (287), ceci est particulièrement vrai dans des zones de forte concentration de BDNF : zone hippocampique et le gyrus dentelé (zone peri-hippocampique), cortex préfrontal.

Concernant la voie moléculaire en cause : de nombreux auteurs retrouvent une hypo activation de la voie de la Tyrosine kinase B ou une hyper activation de la voie du p75NTR chez les patients déprimés ou suicidés en post mortem (288-289)


Cette hypothèse s'appuie également sur le modèle humain "dynamique et thérapeutique" puisque les antidépresseurs, les ECT et la RTMS favoriseraient la reprise de la production du BDNF (290-291-292).

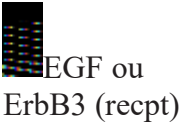





Cette hypothèse neurobiologique s'intègre avec l'hypothèse inflammatoire. Récemment, Duman et al (293-294), ont prouvé que les patients avec EDC présentaient une atrophie et une mort cellulaire gliale au niveau hippocampique et pré frontal.

Cette hypothèse neurobiologique s'intègre également avec l'hypothèse hormonale puisque les glucocorticoïdes et le stress environnemental provoquerait une répression du gène du BDNF et donc une diminution de sa sécrétion (295).

Elle s'intègre dans le modèle de l'épigénétique puisque Tsankova et al (280) nous montrent, sur le modèle du rat, que le stress répété augmenterait la méthylation des histones dans l'hippocampe avec des effets suppressifs sur la région promotrice du gène du BDNF.


1.8.2.3. Résumé des anomalies neurotrophiques dans l'épisode dépressif caractérisé







Marqueurs	Études	Symptômes en lien	Utilisation possible
 BDNF	Aydemir et al (295) Lee et al 2007 (296) Lee et al 2010 (297) Banerjee et al 2013 (298) Hong et al 2014 (299) Shen et al 2014 (300) Duclot et al 2015 (301) Ghost et al 2016 (302) Gupta et al 2016 (303)	Sévérité et délire mélancolique Comportement suicidaire Durée	Diagnostic positif Sévérité

	Aston et al 2005 (304) Tian et al 2010 (305) Milanesi et al 2012 (306)	Amélioration clinique apres traitement, retour a la norme ND	suivi / amélioration
	Xiong et al 2011 (307) Banerjee et al 2013 (298) Diniz et al 2013 (308) Martino et al 2013 (309) Wierner et al 2015 (310)	ND Comportement suicidaire ND ND ND	sévérité
	Turner et al 2008 (311) Mitschelen 2011 (312) Turner et al 2012 (313) Lin et al 2014 (314) Cheng et al 2015 (315)	ND Comportement suicidaire ND déficit attention / déficit mnésique	sévérité “aspect cognitif”
	Isung et al 2012 (316) Kotan et al 2012 (317) Berent et al 2014 (318)	Intensité de la dépression, idéation suicidaire idéation suicidaire	sévérité
	Musil et al 2011 (319) Sutcgil et al 2007 (320)	ND	ND
	Choi et al 2013 (321) Miskowiak et 2016 (322)	ND (semble moduler le cognitif (mémoire de travail notamment) et l’émotion dans la dépression)	ND “aspect cognitif”

1.8.2.4 Résumé des anomalies neurotrophiques dans le trouble bipolaire

Par souci de clarté, nous avons proposé un tableau plus général issu des études résumant les caractéristiques de chacune des grandes neurotrophines du trouble bipolaire.

marqueurs	études	symptômes en lien	utilisation possible
	Fernandes et al 2011(324) Rabie et al 2014 (325) Liu et al 2014 (327) Piccinni et al 2015 (328) Munkholm et al 2016 (329) Cunha et al 2006 (330) Berk et al 2009 (331) Berk et al.2010 (332) Berk et al 2011 (333)	symptômes maniaques et dépressifs sévérité et comportement suicidaire	diagnostic d’état maniaque et dépressif sévérité marqueur de la neuroprogression de la

			maladie (Berk, 2009; Berk et al., 2010). diagnostic de trait
 EGF	Yamamori et al 2016 (334)	ND	ND
 FGF-beta	Fiedorowicz et al 2015 (335)	réduction sommeil	évaluation du sommeil, diagnostic de manie
 FGF-2	Fiedorowicz et al 2015 (335)	épisode maniaque	diagnostic de manie
 NGF	Liu et al 2014 (327)	durée et fréquence des épisodes maniaques	évaluation de la sévérité de la maladie
 IGF1	Liu et al 2014 (327) Tu et al 2016 (336)	épisode maniaque durée des épisodes maniaques	évaluation de la sévérité de la maladie
 VEGF	Fiedorowicz et al 2015 (335) Lee et al 2012 (336)	manie, réduction du temps de sommeil	diagnostic de manie

1.8.3. Hypothèses hormonales

Le lien entre psychiatrie et système neuroendocrinien est étudié de longue date. Au début du 20ème siècle, Laignel Lavastine, psychiatre Dijonnais, s'intéresse au lien entre les personnalités et l'endocrinologie (337). Par la suite, Manfred Bleuler étudia les manifestations psychiatriques de diverses affections endocrinologiques : l'acromégalie, la maladie d'Addison, la maladie de Cushing, etc.

1.8.3.1 Axe corticotrope (HPA) et troubles de l'humeur

En 1936, Selye (338) étudia le lien stress - HPA, et retrouva une hyperactivité de l'HPA. Le stress, en entraînant une sécrétion augmentée de CRH et AVP (arginine vasopressin) par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN), stimule l'hypophyse et la production par pic d'ACTH. Les surrénales sont ainsi activées et entraînent par conséquent la sécrétion de glucocorticoïdes comme le cortisol. Ces glucocorticoïdes ont une rétroaction inhibitrice sur l'hippocampe et l'hypophyse en conditions physiologiques.

1.8.3.1.1 HPA et Dépression

Lors d'un épisode dépressif, plusieurs auteurs ont pu retrouver cette hyperactivité de l'HPA sur un "modèle non interventionnel statique" (sans thérapeutique) au travers d'études objectivant :

- L'augmentation de la CRH en périphérie dans le CSF (salivary and cerebrospinal fluid) (339) -l'augmentation du nombre de neurones par 4 exprimant l'ARNm CRH au niveau central dans le cortex limbique au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus par Raadsheer et al (340) dans le locus coeruleus par Bissette et al (341) et dans le cortex frontal.
- L'augmentation de l'ACTH et du cortisol dans l'UFC (urinary free cortisol) (342)

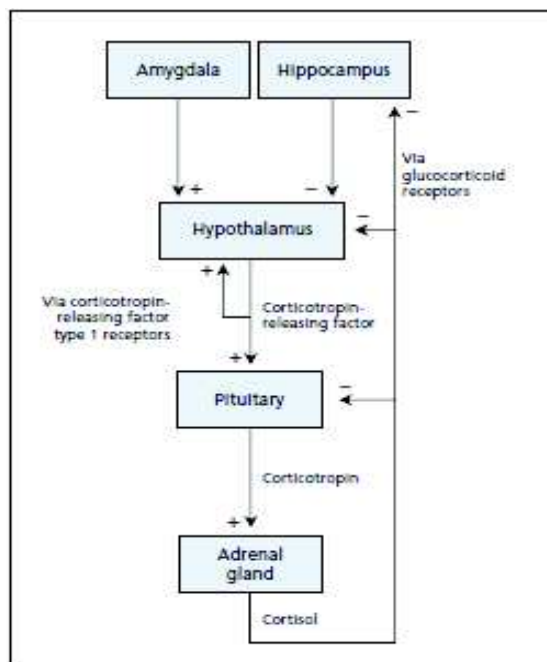
Purba et al (343) notent également une surexpression de neurones sécrétant la vasopressine et l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, en plus des informations apportées par l'étude de Raadsheer (340). Ces deux hormones sont connues pour potentialiser la CRH. Environ 40% des neurones exprimant le CRH dans les troubles de l'humeur co-expriment le récepteur nucléaire d'oestrogène (ER)-alpha dans le PVN. Les oestrogènes stimulent la production de CRH, tandis que les androgènes déclenchent un effet suppresseur sur l'expression du CRH.

D'autres études sur un "modèle interventionnel statique" ont objectivé la diminution de ces profils hormonaux hyperactivés après utilisation de traitements antidépresseurs mais également après utilisation de l'ECT.

D'autres études sur un "modèle dynamique" ont cherché à développer des tests diagnostiques, des marqueurs de la dépression :

- Carrol en 1976 (344) conceptualisa le DST (pour dexaméthasone suppression test, test mesurant le taux de cortisol à 24 h de l'ingestion de 1 mg de dexaméthasone (glucocorticoïde de synthèse), et le proposa comme marqueur biologique de la mélancolie (345). En effet, l'action du glucocorticoïde de synthèse est moins prononcée chez 50% à 70% des patients déprimés et chez environ $\frac{2}{3}$ des patients mélancoliques selon l'ensemble des études sur le sujet. On parle d'échappement de la suppression à la dexaméthasone.
- Gold et l'emblématique Holsboer (346) et al en 1984 inventèrent le CHT (corticotrophine ou ACTH suppression test). Après absorption d'ovine, il note l'échappement du freinage de l'ACTH chez les EDC, suggérant la désensibilisation des CRH-R hypophysaires.
- Le DEX / CRH test fut développé par Kunugi (347) (dexaméthasone haute dose de 1,5 mg à 23h et 100 ug de CRH le jour suivant à 15h) retrouvant un meilleur pouvoir discriminant comparativement au DST, comme d'autres auteurs (Watson et al (348) et Heuser (349). Dans ce même travail, Heuser et ses collègues ont conclu que la probabilité de différencier les états normaux et pathologiques (sensibilité) de cette combinaison de tests était de 80 % pour la dépression toutes classes d'âge et de sexe confondues (et de l'ordre de 90% dans certaines classes d'âges). Ce chiffre est bien plus élevé que le DEX seul qui était de 44% dans l'ensemble de la littérature et seulement de 25 % dans ce même article.
- le PST (utilisant de la prednisone à 5 mg, la prednisone ayant une similitude sur le plan des GR et MR, récepteurs de glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) fut ensuite proposé par Pariante et d'autres auteurs (350-351)

Néanmoins, seule une partie des patients dépressifs présentent cette dérégulation de l'axe HPA, et plus particulièrement les patients atteints d'une dépression avec une composante mélancolique ou psychotique comme ont pu le mettre en évidence Stetler et al (352). Cette hypothèse à elle seule ne peut donc pas expliquer l'ensemble de la pathogenèse de la maladie.



premier temps

- une hyper-sécrétion de CRF
- hyper-sécrétion d'ACTH
- hyper-sécrétion de cortisol.

secondairement

- les surrénales s'hypertrophient
- l'hyper-cortisolémie s'autonomise
- hyposensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes (avec normalisation des taux d'ACTH)

Figure 19 : modifications de l'HPA dans la dépression

1.8.3.1.2 HPA et bipolarité

L'hyperactivité HPA est retrouvée dans le trouble bipolaire, dans les modèles statiques et dynamiques.

Raadsheer et al (340) retrouvent l'augmentation de CRH dans le cortex limbique au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Purba et al (343) notent également une surexpression de neurones sécrétant la vasopressine et l'ocytocine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus sans différence significative avec la dépression.

Les taux de cortisol plasmatique et urinaire sont plus élevés chez les patients TB (151). Certains auteurs proposent d'ailleurs ces élévations de glucocorticoïdes comme hypothèse principale des troubles du métabolisme glucido-lipidique chez les bipolaires (152).

L'utilisation combinée du DEX / CRH fut également essayée chez les bipolaires par Heuser (349) et Watson (353) avec une faible spécificité cependant, puisque bien d'autres troubles psychiatriques (le PTSD, le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, les troubles de personnalité borderline, la schizophrénie) peuvent présenter une hyperactivité HTA.

1.8.3.1.3 Rôle central de la CRH et des glucocorticoïdes dans les troubles de l'humeur

• Rôle central de la CRH

Comme nous pouvons le voir sur le schéma proposé plus haut la CRH a une place centrale dans l'axe corticotrope. Le stress peut activer directement l'axe par l'hypothalamus et provoquer la libération locale de CRH. Il peut aussi agir indirectement par l'intermédiaire d'autres zones cérébrales, comme l'amygdale par les voies monoaminergiques (sérotonine et noradrénaline). Il peut également agir en abaissant la voie de rétro-contrôle des récepteurs aux glucocorticoïdes (hypo-sensibilité des GR).

Modulation de la sérotonine par le CRH au cours du stress :

- Comme vu précédemment, Holsboer et al (346) ont démontré la désensibilisation des récepteurs du CRH (moins sensibles à la stimulation par le CRH synthétique chez les sujets déprimés que ceux chez les sujets non déprimés).

- Les explications neurobiologiques suivantes dans ce paragraphe sont issues pour la plupart d'études pédopsychiatriques tentant d'expliquer les mécanismes dans le cadre d'ELS (confère paragraphe développement psychoaffectif précoce).
- Heim et al (131,132,354) et bien d'autres auteurs comme Arborelius et al (138) suggèrent que le stress précoce induit une hyper réactivité persistante à long terme de l'axe HPA. Ils notent le rôle central de la corticotropine CRF, et la persistance dans le temps après l'ELS des modifications de circuit CRH. Une récente étude de Heim et al (354) suggère que l'impact négatif de l'adversité précoce chez les enfants résiderait dans le polymorphisme des CRH R1.
- Ces modifications de circuit CRH touchent à la fois la zone hypothalamique, mais aussi les régions extra hypothalamiques sous-jacentes de l'axe HPA, c'est à dire l'hypophyse mais également dans des zones privilégiées du circuit sérotoninergique comme le noyau du raphé.
Ladd et al (139) montrent par exemple, chez le rat, que suite à la privation de sa mère (ELS), celui-ci aura une augmentation de 125% de l'immunohistochimie du CRH et une diminution de l'immunohistochimie du CRH-R dans l'anté-hypophyse, une augmentation de 86 % du CRH dans le noyau para brachial médian et 59% du CRH-R dans les noyaux du raphé.
- Ceci est également retrouvé par Price et al (140). Ces modifications entrent en interaction avec la production diminuée de sérotonine dans le noyau du raphé et ses nombreuses projections dans le SNC (notamment hippocampe et le préfrontal). La liaison du CRH à ses récepteurs CRH-R serait inversement proportionnelle avec la libération de la sérotonine selon des études sur le modèle animal.
- Ainsi, ce dysfonctionnement sérotoninergique pourrait contribuer à la réactivité exagérée ou vulnérabilité au stress, corroboré par des études sur l'efficacité des antidépresseurs et leur rôle sur la décroissance du CRF sur des études sur les primates et les humains.

CRH et Noradrénaline

- L'augmentation de CRH dans le locus coeruleus a été notée sur le modèle du rat volontairement stressé par l'environnement par Weiss et al (137). L'injection de CRH dans cette zone du LC aurait pour conséquence l'apparition de comportements anxieux et de peur, mais pas de comportement aboulique. Comparativement, l'injection de CRH dans le noyau parabrachial latéral avait provoqué des réactions d'anxiété et de dépression chez l'animal.
- Butler et al (355) notent qu'une injection de 10 ng à 100 ng dans le LC suffit, chez le rat, à provoquer des comportements de peur, et une augmentation motrice lors de différents tests (test de nage forcée). En ce qui concerne les autres localisations, Butler note qu'une plus forte injection de CRH (500ng) est nécessaire dans les ventricules latéraux pour le même effet.
- Toujours sur des études sur le modèle animal, Butler et al (355) notent que l'injection bilatérale de CRH dans le LC aurait pour conséquence l'augmentation de la noradrénaline dans le LC, ainsi que dans ses projections (notamment amygdale et hypothalamus postérieur).
- L'augmentation de CRH dans le locus coeruleus a été notée par Bisette et al (171) chez des patients déprimés humains.

- Hypothèse de la cascade des glucocorticoïdes et hypothèse de vulnérabilité hippocampique aux glucocorticoïdes.

Comme nous l'apprend Conrad (356) une littérature abondante dans les années 80 suppose que le stress chronique ou une exposition prolongée aux glucocorticoïdes pourrait être responsable de dommages directs sur l'hippocampe. C'est l'hypothèse de la cascade des glucocorticoïdes notamment portée par Sapolsky et al (357, 363) et Mac Ewen et al (358,359,360)

Ainsi, chez l'animal :

- Les structures limbiques, en particulier l'hippocampe, expriment les niveaux les plus élevés de GR à la fois dans le cerveau des rongeurs (Mac Ewen et al (192) (193)) et dans le cerveau des primates, lorsque les deux sous-types de récepteurs sont inclus (Mar Sanchez et al (361) ce qui rend l'hippocampe très sensible aux glucocorticoïdes.
- La stimulation de l'hippocampe inhibe physiologiquement l'axe HPA (Dunn et al (362)). La destruction d'une partie ou de la totalité de l'hippocampe ou de ses efférents augmente l'activité de l'axe HPA (Sapolsky et al 363)
- Ces lésions hippocampiques sont diverses chez l'animal :
 - o Diminution de la neurogenèse (366-365)
 - o Diminution de la plasticité synaptique (365)
 - o Diminution de la densité et de la longueur dendritique et de l'organisation spatiale en colonne des dendrites (367-365)
 - o Diminution des épines dendritiques (367)
 - o Diminution de l'arborescence synaptique dendritique ou "complexité dendritique" (369-368)
 - o Altération des GR et MR selon Kitraki et al (370) : diminution du taux de récepteurs GR (notamment en CA1 et région gyrus dentelé) et une tendance à l'augmentation de MR (notamment en CA3). Cette modification de répartition de récepteurs serait sexe-dépendante (mâle ou femelle) puisque les hormones ovariennes auraient un effet protecteur.
 - o Ainsi, le stress chronique et les glucocorticoïdes régulent à la baisse l'ARNm du p53 (recepteur du BDNF) et la hausses les protéines des GR dans l'hippocampe (Nishimura et al (371) , Sapolsky et al (372)).
 - o Selon Conrad et al (373) : la raréfaction des ramifications (complexité dendritique) et la rétractation (longueur dendritique totale) des dendrites en CA3 seraient les meilleurs indicateurs de stress chronique et d'exposition chronique aux glucocorticoïdes.
 - o De plus, Conrad et al (373) évoquent l'hypothèse d'une vulnérabilité aux glucocorticoïdes, variant proche de l'hypothèse initiale de la cascade des glucocorticoïdes, par le fait que l'exposition aux glucocorticoïdes pourrait potentialiser les effets neurotoxiques de l'acide iboténique ou IBO en CA3, mais pas en CA1. Ainsi, même si les glucocorticoïdes ne sont pas forcément nécessaires aux dommages de l'hippocampe (certains auteurs ne retrouvant pas de lien direct entre glucocorticoïdes et dommages hippocampiques), ils seraient une variable contributive importante à la vulnérabilité de l'hippocampe aux dommages par des neurotoxiques comme IBO.

Des découvertes plus récentes suggèrent un phénomène similaire dans l'hippocampe humain :

- Sapolsky et al dès 2000 reprennent leur hypothèse de la cascade aux glucocorticoïdes et l'appliquent aux maladies mentales et neurologiques humaines avec lésions hippocampiques (PTSD, dépression, démences).

1.8.3.2 Hormones sexuelles et troubles de l'humeur

1.8.3.2.1 Rappels sur les stéroïdes sexuels

Les hormones stéroïdiennes sont synthétisées à partir du cholestérol et regroupent les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs.

Le rôle des stéroïdes sexuels (SS) dans les troubles de l'humeur, et notamment en matière de dépression, a été initialement suspecté du fait de données épidémiologiques : le sexe ratio deux fois plus important pour les femmes dans la dépression, cette différence apparaissant dès la puberté, et la présence de troubles de l'humeur spécifiques aux femmes en relation avec leur vie génitale (troubles cycliques de l'humeur dans le cadre du syndrome prémenstruel, dépression du post partum touchant 10% des femmes avec une récurrence des troubles dans 20% des cas, dépression péri et post-ménopausique).

Nous rappelons rapidement que les SS présents au niveau du système nerveux central sont de deux origines :

- soit les « stéroïdes neuroactifs », c'est-à-dire correspondant à des stéroïdes périphériques ayant franchi la BHE (facilité à la franchir par leur lipophilicité),
- soit les « neurosteroides », provenant soit de la métabolisation des stéroïdes périphériques (ex : catécholestrogènes), ou provenant d'une synthèse de novo par les cellules olidendrocytes gliales capables de produire de la prégnénolone et de DEA (précurseur des stéroïdes) à partir du cholestérol.

Ils furent l'objet des recherches de Robel P (374-375), et Baulieu EE (377-376) précurseurs dans les années 1980 sur le modèle animal puis rapidement repris sur le modèle humain (378-379).

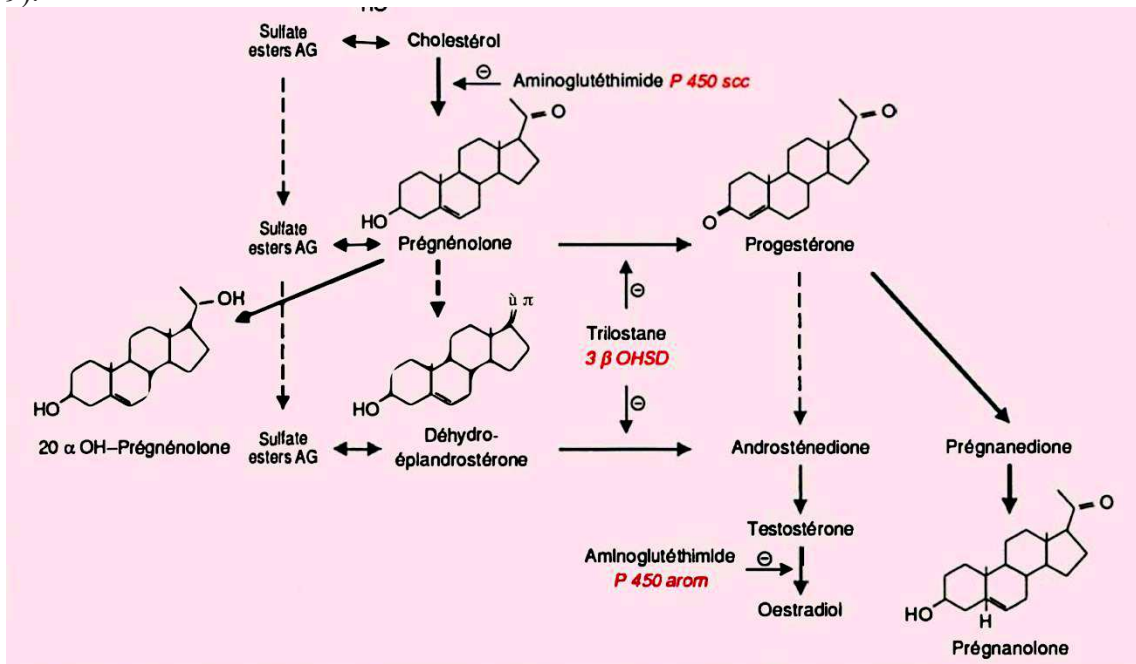


Figure 20 : Schéma des stéroïdes sexuels issu de l'étude de Robel (374)

Ces stéroïdes peuvent agir soit par l'intermédiaire de leurs récepteurs spécifiques, soit en modulant l'activité de certaines voies neurotransmettrices. Le deuxième mécanisme semble le plus impliqué dans la modulation de l'humeur.

En ce qui concerne les actions génomiques, médiées par les récepteurs, leur rôle physiologique reste à préciser mais n'est sans doute pas négligeable. En effet, la répartition des récepteurs des stéroïdes sexuels dans le SNC semble être plus importante dans des structures comme l'hypothalamus, la région périventriculaire, l'hippocampe, les structures limbiques, et le cortex frontal selon Stumpf et al (380). Ces zones sont connues pour être impliquées dans la régulation des comportements, les fonctions cognitives notamment la mémorisation.

1.8.3.2.2. Œstrogènes

Les trois œstrogènes naturels sont l'(O)estrone (E1), l'(O)estradiol (E2), et l'(O)estriol (E3), la troisième étant anecdotique en dehors de la grossesse. Celles-ci sont produites à partir de la testostérone sous l'action de l'aromatase. Un mécanisme d'inter conversion entre l'(O)estriol et l'estrone permet d'autre part de moduler l'activité œstrogénique : E1 peut être converti en E2 sous l'action de la forme réduite de l'enzyme 17-β hydroxysteroid deshydrogenase et E2 peut être converti en E1 par la forme oxydée de cette enzyme.

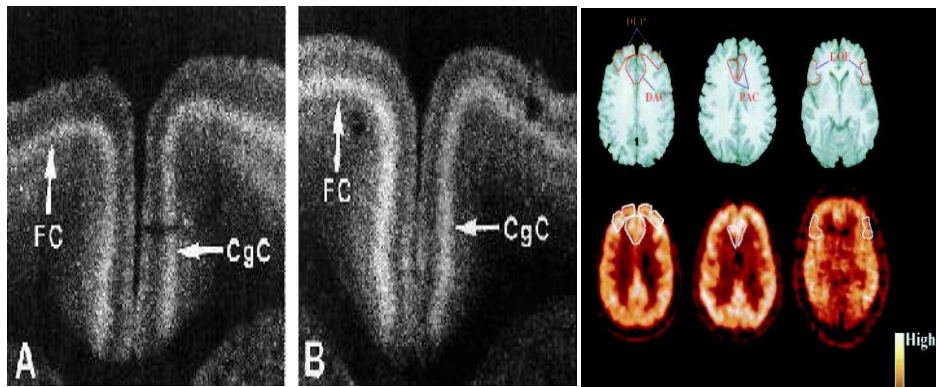
Les œstrogènes et notamment E2 régulent la synthèse, le métabolisme, la concentration des récepteurs et le trafic des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, notamment la sérotonine, la DA et la NE.

Dans les études animales et les circuits serotoninergiques, il a été démontré que l'estradiol :

- Inhibe l'ARNm du SERT, transporteur de recapture de sérotonine (Pecins-Thompson et al (381)).
- Modifie les niveaux et la liaison des protéines de SERT (Rubinow et al (382)).
- Augmente la liaison au récepteur 5-HT_{2A} notamment au niveau du cortex antérieur du CCA et du noyau accumbens (Summer et al (383)).
- Diminue l'activité et l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} (Thomas et al (384)).
- Moses et al (385) dans une étude humaine retrouvent que la supplémentation par œstrogènes et progestatifs est associée à l'augmentation de la liaison aux récepteurs 5-HT_{2A} au niveau du CCA, du cortex préfrontal dorso latéral et du cortex orbito frontal en imagerie PET.
- De plus, au niveau cognitif et mnésique, l'activation du récepteur 2A de la sérotonine est connue pour réduire la production de la protéine bêta amyloïde. Ceci pourrait expliquer l'effet protecteur apparent de l'œstrogène sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Figure 19 et 20 gauche et milieu : Densité accrue des récepteurs 2A de la sérotonine dans le cortex antéro-frontal (FC) et le cortex cingulé (CgC) dans le cerveau de rat traité avec de l'œstrogène (B) comparé à un rat non traité (A). Ces régions du cerveau jouent un rôle majeur dans la cognition, l'humeur et l'état mental. Summer et al (383).

Figure 21 : à droite : 3 ROI ou zones d'intérêt au TEP ([Faltanserin] de l'étude Moses (385))



- Les œstrogènes influencent la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine et peuvent moduler l'expression et la fonction des récepteurs de la dopamine selon Shulman LM et al. (386)
 - o Cependant, les effets sont complexes et différents en fonctions des régions cérébrales (Kulkarni et al (387)).
 - o Le traitement aux œstrogènes augmente : la densité des récepteurs dopaminergiques selon Di Paolo et al (388), les sites d'absorption de la dopamine dans le striatum selon Morissette et al (389), la libération de dopamine et les comportements striataux médiés par la dopamine selon Becker et al (390), l'activité des neurones dopaminergiques dans la zone tegmentale ventrale selon Zhang et al (391), dont les effets sont censés modifier les propriétés gratifiantes des états reproducteurs et faciliter le succès reproducteur chez les rats femelles toujours selon Becker et al (390).
 - o En revanche, il est bien établi que l'estradiol exerce des effets anti dopaminergiques sur l'hypophyse antérieure et l'hypothalamus. Dans l'hypothalamus, l'estradiol inhibe la synthèse et l'activité de la tyrosine hydroxylase (enzyme limitant la vitesse de la synthèse de la dopamine) selon l'étude de Blum et al (392) et l'étude de Pasqualini et al (393). Par ses deux dernières études, il a été suggéré que les effets anti dopaminergiques des œstrogènes pouvaient protéger ou retarder les dégâts de la schizophrénie chez les femmes en âge de procréation. De plus Kulkarni et al (394) ont démontré qu'un traitement d'appoint avec de l'estradiol pouvait réduire les symptômes positifs et généraux de la schizophrénie chez les femmes ayant leurs règles régulièrement
- Enfin, les SS modulent l'activité du système noradrénergique, encore une fois avec différentes actions sur différentes régions connues dans les atteintes fonctionnelles de la dépression.
 - o Selon Etgen et al (395), l'estradiol et la progestérone influencent la communication synaptique noradrénergique dans l'hypothalamus, la zone pré optique et le cortex frontal notamment.
 - o Ceci est retrouvé par Karkanas et al (396) et Petitti et al (397) dans l'hypothalamus et la zone pré optique où les œstrogènes atténuaient l'inhibition α_2 -adrénergique et β -adrénergique et favorise la libération de noradrénaline.
 - o Toujours selon Etgen et al (395) l'œstrogène stabilise dans l'hypothalamus la phosphorylation des récepteurs α_2 -adrénergiques sans modifier la densité de ces

mêmes récepteurs. Pour Ungar et al (398) elle découple le récepteur de la protéine Gi.

- Selon Karkanias et al (396) au niveau du cortex frontal, l'œstradiol régule à la baisse la densité des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques postsynaptiques, le traitement à l'œstradiol réduisant de 50% l'ARN messenger cortical de ces mêmes récepteurs par rapport aux animaux témoins ovariectomisés. Shansky et al (399) pensent que les effets noradrénergiques des œstrogènes dans le cortex frontal expliquent la modulation hormonale de la fonction cognitive : les jeunes rates ovariectomisées avec supplémentation par œstrogènes seraient plus sujet à l'effet du stress sur leur mémoires de travail, soutenant ainsi le rôle des œstrogènes dans les symptômes affectifs et cognitifs associés à la dépression.

Les œstrogènes ont également une action positive sur les neurotrophines.

- Kiss et al (400) retrouvent chez le rat des taux de BDNF dans le cortex antérieur et l'hippocampe diminués après l'ovariectomie et ré-augmentant avec le traitement à l'œstradiol.
- Sohrabji et al (401) retrouvent un taux de récepteurs p75NGF augmenté chez les rates ovariectomisées, une régulation à la baisse transitoire de l'ARNm de p75NGFR et une régulation à la hausse dans le temps de l'ARNm de trkA suite à la supplémentation.
- Les œstrogènes jouent un rôle dans la neuroprotection (402,403,404,405), protégeant le SNC contre les dommages oxydatifs (405) l'excès de glutamate et la toxicité bêta-amyloïde (dans l'hippocampe selon l'étude de McClure et al (402) et les neurones corticaux selon l'étude de Bryant (403). La neuroprotection rapide par l'œstradiol est partiellement médiée par le récepteur 30 couplé à la protéine G (GPR30) et la régulation négative ultérieure des récepteurs NMDA.

1.8.3.2.3 Progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne impliquée dans le cycle menstruel féminin, la grossesse et l'embryogenèse. Elle principalement sécrétée par le corpus luteum et les ovaires ou par le placenta à partir de la prégnénolone (dérivée du cholestérol) sous l'action de l'hormone lutéinisante (LH). Elle est un précurseur jouant un rôle intermédiaire dans la biosynthèse des estrogènes, des androgènes et des corticoïdes.

De nombreux travaux ont, ces dernières années, mis en évidence une modulation par les stéroïdes sexuels des principales voies neurotransmettrices : catécholamines, dopamine, sérotonine, voies GABA (406) et NMDA.

L'action anticonvulsivante, anxiolytique et hypnotique de la progestérone naturelle résulte de la potentialisation de la voie GABA par modulation allostérique du récepteur GABA_A, et cette action est propre aux métabolites 3 α hydroxylés de la progestérone.

Sur le plan physiologique, cela permet de rendre compte de la diminution de la fréquence des crises épileptiques pendant la phase lutéale, de la somnolence observée en début de grossesse et vraisemblablement de l'amélioration des attaques de panique également rapportée pendant la grossesse.

Ainsi, il a été démontré que la progestérone et son métabolite, l'allopregnanolone (métabolite de la progestérone), régulaient l'expression de la sous-unité $\alpha 4$ du GABAA-R. Par exemple, une augmentation de l'expression des sous-unités $\alpha 4$ se produit après l'accouchement de façon concomitante à une majoration de l'anxiété et une insensibilité aux effets sédatifs et anxiolytiques des benzodiazépines (selon Biggio et al (406)).

Selon Dong et al (407), dans plusieurs modèles de troubles de l'humeur, un taux diminué d'allopregnanolone correspond aux symptômes comportementaux de l'anxiété et de la dépression. De même, un traitement par allopregnanolone peut avoir des effets antidépresseurs dans certains modèles.

Selon Griffin et al (408), les antidépresseurs, efficaces sur les symptômes de la dépression, augmentent également le taux d'allopregnanolone chez l'homme et l'animal et rétablirait la sensibilité aux modulateurs GABAA-R chez les femmes atteintes de trouble dysphorique pré-menstruel (409).

Selon Blyth et al (410), l'administration chronique de neurostéroïdes (pregnanolone) affecte la fonction et l'expression des neuropeptides (y compris le neuropeptide Y et les principaux peptides de stress tels que l'ACTH et le CRF) qui sont connus pour être d'importants régulateurs de l'émotion et de l'humeur.

1.8.3.2.4 Androgènes

Les androgènes comprennent : la testostérone, la DHEA, l'androstenedione, l'androstenediol, l'androstérone, et l'androstanolone ou DHT.

Sur le plan comportemental, les androgènes se sont révélés impliqués dans l'agressivité humaine et les comportements de dominance, comportement sans agressivité physique (411).

Chez la femme, l'ovaire et les glandes surrénales ne sécrètent que très peu de testostérone mais un précurseur hormonal, l'androstènedione, capable d'être converti en testostérone au sein des tissus périphériques. Les glandes surrénales produisent également la déhydroépiandrostèrone (DHEA) en grande quantité qui peut être convertie en testostérone et androstènedione. Finalement, testostérone et androstènedione peuvent être aromatisés sous l'action de l'aromatase, pour produire des estrogènes.

À côté des effets bénéfiques recherchés, à savoir, physiquement, un effet trophique majeur sur les muscles, et, sur le plan psychique, la stimulation de l'agressivité, utile au sportif en compétition, d'authentiques troubles psychiques sont rapportés avec une fréquence de 22 à 33 %. Pendant le traitement, des états hypomaniaques, voire des accès maniaques, des hallucinations et des idées délirantes, notamment sensation de toute-puissance et délires paranoïaques, ont été rapportés. Ces troubles sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement, qui peut, quant à lui, être marqué par la survenue de syndromes dépressifs.

Les antiandrogènes, et en particulier l'acétate de cyprotérone, une réduction de l'agressivité et un effet anxiolytique sont souvent observés. Des cas de syndromes dépressifs ont également été rapportés.

Concernant les mécanismes de l'implication de la testostérone dans les troubles de l'humeur, les auteurs se sont intéressés au lien entre celle-ci et l'ocytocine.

Au cours des dernières décennies, il a été démontré que l'ocytocine, libérée dans différentes zones du cerveau, jouait un rôle central en tant que neuromodulateur. Les effets centraux de l'ocytocine comprennent les comportements sociaux affectifs, l'atténuation de la peur et de la réponse au stress, et la modulation des symptômes des troubles psychiatriques tels que le trouble dépressif majeur (MDD) et le trouble bipolaire (BD).

Dan et al (412) retrouvent un taux plus élevé d'ocytocine chez les patients avec un trouble de l'humeur que chez les sujets témoins, et observent une co-localisation claire des récepteurs à la testostérone dans les neurones à ocytocine, à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau.

Selon l'auteur, la production de l'ocytocine est régulée par un effet inhibiteur direct des récepteurs aux androgènes sur la transcription du gène de l'ocytocine. Ainsi la testostérone présenterait un effet opposé à l'ocytocine dans les fonctions psychologiques et les désordres neuropsychiatriques.

1.8.4. Hypothèse neuro-inflammatoire

Selon un grand nombre d'auteurs comme Benton et al (413) et Goldberg et al (414) l'inflammation chronique (polyarthrite rhumatoïde, SLA, maladie de parkinson ...) chez les patients malades est souvent associée au développement de symptômes de dépression.

1.8.4.1 Épisode dépressif caractérisé et rôle de la glie

Rappelons que la glie ou cellules gliales sont composé de 4 principales types de cellules :

- Les cellules microgliales (sécrétion de cytokine, glutamate, métabolise de l'acide quinolinolique, neurotoxique) (Dantzer et al 415).
- Les cellules astrocytaires (sécrétion de cytokine, neurotrophine (Song et al 416).
- Les oligodendrocytes (myéline et stéroïdes sexuels (374-379))
- Les cellules de Schwann (myéline)
- Comme nous le prouve l'étude de Brites et al (417), depuis quelques années nous sommes passé d'un modèle statique de support structural de la glie à un modèle beaucoup plus dynamique par l'intermédiaire de sécrétions diverses. La glie joue en plus de son rôle structural un rôle de synchronisation ou modulation dans la transmission par sécrétion de glutamate, par médiateurs inflammatoires, un rôle dans le développement synaptique probablement par production de facteurs neurotrophiques, un rôle dans la barrière hémato encéphalique, un rôle de nutrition des neurones, et un rôle de formation de la myéline (notamment pour les deux dernières populations).
- De plus la voie de la kynurénine, voie du catabolisme du tryptophane différente de celle permettant la formation de la sérotonine, est médiée par les astrocytes, la microglie et les macrophages infiltrants.

L'activation du système immunitaire périphérique conduit à une augmentation des niveaux de cytokines qui sont activement transportées dans les astrocytes et les cellules microgliales, qui à leur tour produisent des cytokines par un mécanisme de rétroaction (Muller et al 418).

Cependant, les mécanismes moléculaires intracellulaires liant l'inflammation et la dépression ne sont pas complètement clarifiés de nos jours.

D'autres études ont révélé l'activation de la microglie des cellules immunitaires cérébrales chez les patients déprimés avec une plus grande ampleur chez les individus qui se sont suicidés,

indiquant un rôle crucial pour la neuro inflammation dans la pathogenèse cérébrale de la dépression et plus précisément le rôle de la glie.

- Sur le modèle animal, Tynan et al (419) et Yang et al (420) ont prouvé que le stress chronique favorise l'hyper ramification microgliale, l'atrophie astrocytaire, la diminution de son marquage par la GFAP des astrocytes, ainsi qu'une plus faible immunoréactivité de la protéine basique de la myéline (MBP) et donc une quantité moindre de myéline et moins d'oligodendrocytes matures dans le cortex préfrontal des rats.
- D'autres études sur le modèle humain ont retrouvé l'hyper activation de la microglie (macrophage gliale) mais aussi une réduction de la taille et de la densité d'astrocytes et une réduction de la densité chez des suicidés dans des zones clefs avec des modifications structurelles connues dans la dépression (préfrontal dorso latérale, amygdale, hippocampe)
 - o Stockmeier et al (421) et Rajkowska et al (422) ont révélé par des études post-mortem des altérations des cellules gliales du cortex préfrontal dorso latéral des patients EDC, en particulier une réduction de la taille et de la densité des astrocytes.
 - o Serafini et al (423) ont noté une hyperactivation de la microglie associée à une augmentation du nombre de cellules microgliales chez des patients suicidés en préfrontal.
 - o Yirmiya et al (424) ont retrouvé aussi cette hyperactivation microgliale, mais contrairement à l'étude précédente, un nombre diminué de cellules microgliales chez des patients suicidés en préfrontal.
 - o L'atrophie amygdalienne retrouvée dans la dépression est expliquée pour Hamidi et al (425) par une diminution de la densité d'oligodendrocytes alors qu'Altshuler et al (426) l'expliquent par une diminution de la densité d'astrocytes. Fait supplémentaire intéressant, Hamidi ne retrouve pas de diminution d'oligodendrocytes chez son échantillon de bipolaires déprimés.
 - o L'hippocampe est une région à haute densité de cellules microgliales, en particulier dans la région CA1, et l'hyperactivation microgliale de l'hippocampe s'est avérée être provoquée par le stress et suggérée pour être impliquée dans la physiopathologie de la dépression par Walker et al (427).
 - o Ainsi dans le SNC sain, les microglies ont une morphologie très ramifiée avec des ramifications minces, qui surveillent dynamiquement le microenvironnement des cellules neurales dans le but de maintenir l'homéostasie (Nimmerjahn et al (428); Kettenmann et al (429)). Les microglies réactives ou activées acquièrent plusieurs morphologies modifiées y compris une cellule hypertrophique avec des processus élargis, ou une forme amiboïde (Gemma et al (430)).
 - o De plus pour Torres-Platas et al (431), le suicide a été lié à l'activation microgliale, mais aussi à une augmentation des macrophages péri vasculaires intra cérébraux au niveau du CCA.
 - o D'autre part pour Roman et al (432), la réciproque est possible. L'état neuro-inflammatoire associé aux symptômes de type dépression peut également résulter de l'existence de processus inflammatoires chroniques qui activent par signaux inflammatoires en permanence les macrophages.

De plus la glie et notamment la microglie et les astrocytes semblent être à un carrefour stratégique entre les différentes hypothèses neuro inflammatoire – neuro endocrinienne – neurotrophinique et monoaminergique.

- Interaction entre hypothèse neuro inflammatoire et neuro endocrinienne par l'HPA => l'étude de Liu et al (433) nous apprend que les cytokines pro-inflammatoires peuvent stimuler en outre l'axe HPA pour libérer des glucocorticoïdes et supprimer la neurogénèse.
- Interaction entre hypothèse neuroinflammatoire et neurotrophinique => l'étude de Song et al (434) rapporte que les astrocytes produisent des neurotrophines.
- Interaction entre hypothèse neuroinflammatoire et hypothèse monoaminergique => de récentes études ont pu étudier le rôle de certaines cytokines sur des zones privilégiées dans la sécrétion monoaminergique sur le modèle animal. Ainsi Borsody et al (435-436) ont prouvé qu'une petite concentration d'IL-1beta (5pg) injectée directement dans le locus coeruleus, bloquerait son activité à l'EEG. A l'inverse, une forte injection d'IL-1b (50pg-5ng) ou de l'antagoniste de son récepteur (IL1RA) activerait le LC. Ainsi il semblerait possible que les cytokines puissent moduler l'activité de zones stratégiques dans la production de monoamine comme ici le LC et peut être la production de noradrénaline.

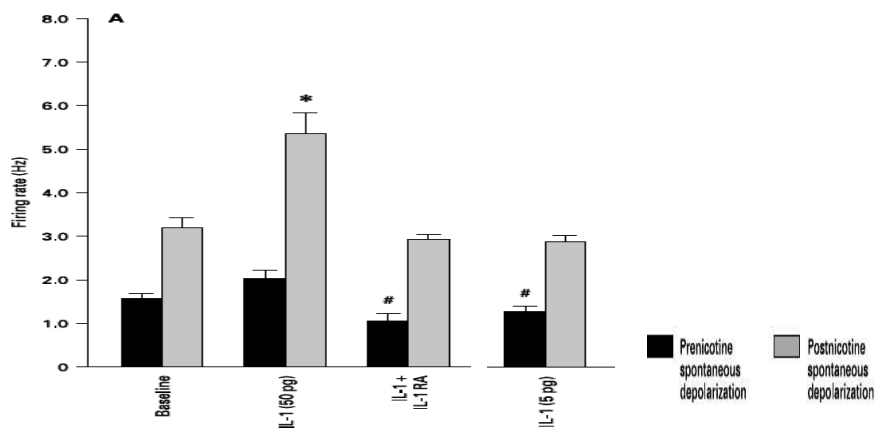


Figure 22 : Activité electrophysiologique du LC selon étude de Borsody (436-437)

1.8.4.2 Épisode dépressif caractérisé et cytokines

Nous rappelons ici que la production de cytokines peut être faite en périphérie mais aussi au niveau central principalement par deux types cellulaires gliales que sont les astrocytes et les cellules microgliales (Breder et al 437)

Diverses études ont montré une augmentation des taux sériques d'IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 et TNF- α , ainsi qu'une diminution des taux d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (Schiepers et al 438, O'Brien et al 439, Song et al 440).

Dans la méta-analyse de Dowlati et al (441) comprenant 24 études impliquant des mesures de cytokines périphériques chez des patients EDC, seul le TNF alpha et l'IL6 ont été retrouvés significativement abaissés.

Dans une autre méta-analyse de Liu et al (442) comprenant 29 études, ils retrouvent aussi ces deux résultats avec TNF α p = 0.010, IL6 p < 0.001, et notent que le récepteur soluble de l'interleukine 2 ou sIL-2R p < 0.001 pourrait également être un marqueur inflammatoire de dépression.

Dans l'approche cognitive, les déficiences mnésiques de la dépression ont pu être expliquées par l'action centrale des cytokines après l'administration d'IL-1 et d'IL-2 chez le rat ainsi que chez l'homme.

1.8.4.3 Trouble bipolaire, inflammation et immunosenescence

Les notions suivantes ont été détaillées dans la thèse du Dr X. JEGOUZO (443), dont nous avons connaissance.

1.8.4.3.1 Inflammaging dans le trouble bipolaire

Franceschi inventa le terme *d'inflammaging*, qui se définit comme une inflammation chronique de faible intensité liée au vieillissement.

Il est retrouvé par de nombreux auteurs que le trouble bipolaire pourrait être associé à un état inflammatoire chronique, de faible intensité et persistant en phase d'euthymie. Cet état inflammatoire augmenterait pendant les phases d'état thymique, et plus particulièrement durant les phases maniaques (Breunis et al 444, Brietzke et al 445, Modabbernia et al 446, Goldstein 447).

Chez les patients bipolaires, les taux de cytokines pro-inflammatoires (principalement les interleukines : IL-6, IL-2R, IL-1beta, et le facteur de nécrose tumorale TNF- α) et le stress oxydatif (principalement TBARS substances réactives à l'acide thiobarbiturique - CRP) sont élevés et les taux de cytokines anti-inflammatoires (principalement les interleukines : IL-10) réduits, particulièrement pendant les phases maniaques et dépressives, par rapport aux contrôles (448). Ces changements ont tendance à disparaître dans l'euthymie, ce qui indique que l'inflammation peut être associée à des phases aiguës de la maladie et seraient des marqueurs d'état.

De plus, il pourrait exister un lien entre la dégradation cognitive observée chez les patient TB et la neuro inflammation d'après de nombreux auteurs. Dickerson (449) propose la CRP comme marqueur du déclin cognitif et Doganavsargil-Baysal (450) le TNFalpha. Bauer et al (451) notent que les niveaux élevés de certaines cytokines inflammatoires périphériques pro inflammatoires (IL6, TNFa) ainsi que le stress oxydatif (TBARS, CRP) et des niveaux réduits de facteur neurotrophique comme le BDNF, étaient associés à de mauvaises performances cognitives de manière générale.

Même s'il existe une variété importante de résultats concernant les profils inflammatoires, Rosenblat (452) propose par exemple le profil : YKL40, IL-6, sCD40L, IL-1Ra, hsCRP, et TNF- α comme marqueur du déclin cognitif du TB.

Rosenblat (452) poursuit en postulant que l'élévation des cytokines inflammatoires et la neuro inflammation activerait la microglie, provoquerait l'augmentation du stress oxydatif et stimulerait la neuroplasticité par l'élagage synaptique dans les régions clés du cerveau qui sous-tendent l'humeur et la cognition. Ceci est également soutenu par des études en neuroimagerie notamment en ce qui concerne l'interleukine 6 et le CCA (Phillips et al 453), le considèrent comme une région clef du trouble bipolaire). Ainsi Lin (454) note une corrélation inverse entre le taux IL-6 et le volume du CCA chez les patients bipolaires et leurs apparentés.

Selon Rosenblat (452), le dysfonctionnement immunitaire active également l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénale (HPA) menant à l'hypercortisolémie (cf chapitre hormonal et HPA). En effet, certaines interleukines favorisent le dysfonctionnement neuronal encore une fois par cette autre voie "immuno-hormonale".

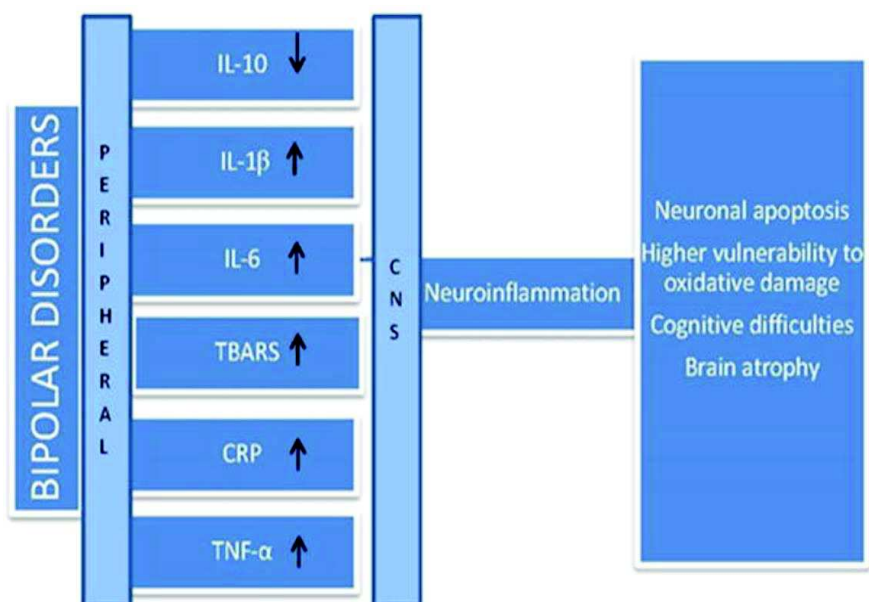


Figure 23 : schématisation de l'hypothèse immunologique du TB par Baeur (451)

L'hypothèse immunitaire est également retrouvée dans les études génétiques : les gènes liés à l'inflammation sont surexprimés chez les descendants d'un parent TB avec une « signature inflammatoire » (définie comme la surexpression d'un ensemble de même gènes inflammatoires) comme nous le montre l'étude de Padmos (455). Cette même étude note également que l'utilisation de lithium diminuerait cette sur-expressivité.

De cette hypothèse physiopathologique ont découlé des propositions d'essais thérapeutiques comme notamment celle de l'acide acétylsalicylique, utilisé comme antidépresseur like, et d'autres molécules comme l'anti-TNF- α , la celecoxib sur le modèle animal (456-457) et plus récemment le Sarilumab (anti-IL-6).

1.8.4.3.2 Immunosenescence dans le trouble bipolaire

Chez les patients bipolaires, il est retrouvé les mêmes altérations immunologiques que chez les sujets âgés sains et notamment : une proportion importante de cellules circulantes CD8+CD28- (Wieck et al, 458), une faible proportion de cellules régulatrices T (do Prado et al, 459) et une augmentation des infections au CMV (Rizzo et al, 460).

1.8.4.3.3 Hypothèse infectieuse du trouble bipolaire

De la même façon que pour la schizophrénie, certains auteurs (Landreau et al 460) pour ne citer qu'une étude par soucis de synthèse), proposent un modèle explicatif infectieux de la bipolarité. Dans ce modèle, une exposition pré ou peri natale à un virus, par exemple le virus influenzae, augmenterait le risque de développer un trouble affectif à l'âge adulte.

Il s'agirait, selon Griffiths et al (461), d'un trouble neuro développemental par un mécanisme neurotoxique pro inflammatoire pouvant entraîner une mort neuronale par un rétrovirus. Ces rétrovirus pourraient être réactivés au début de l'âge adulte par d'autres agents environnementaux comme nous suggère l'étude de Sutkowski et al (462). Il pourrait s'agir par exemple de virus comme : le virus influenzae de la grippe, l'EBV, le CMV, et l'herpès, entraînant alors une cascade inflammatoire.

Ceci pourrait largement être appliqué à la bipolarité en raison du nombre plus élevé de troubles auto-immuns et d'un fort taux de séroposivité notamment au CMV retrouvé chez les patients bipolaires (Rizzo et al 463).

II MENINGIOME

2.1. Définition.

Les méningiomes sont des tumeurs extra-parenchymateuses développées classiquement aux dépens des cellules arachnoïdiennes (issues de la crête neurale), à la face interne de la dure mère. De façon anecdotique, certains méningiomes font exception à cette règle et sont sans attache durale. C'est le cas des méningiomes intraventriculaires qui se développent à partir des cellules arachnoïdiennes et des plexus choroïdes (cf. classification topographique).

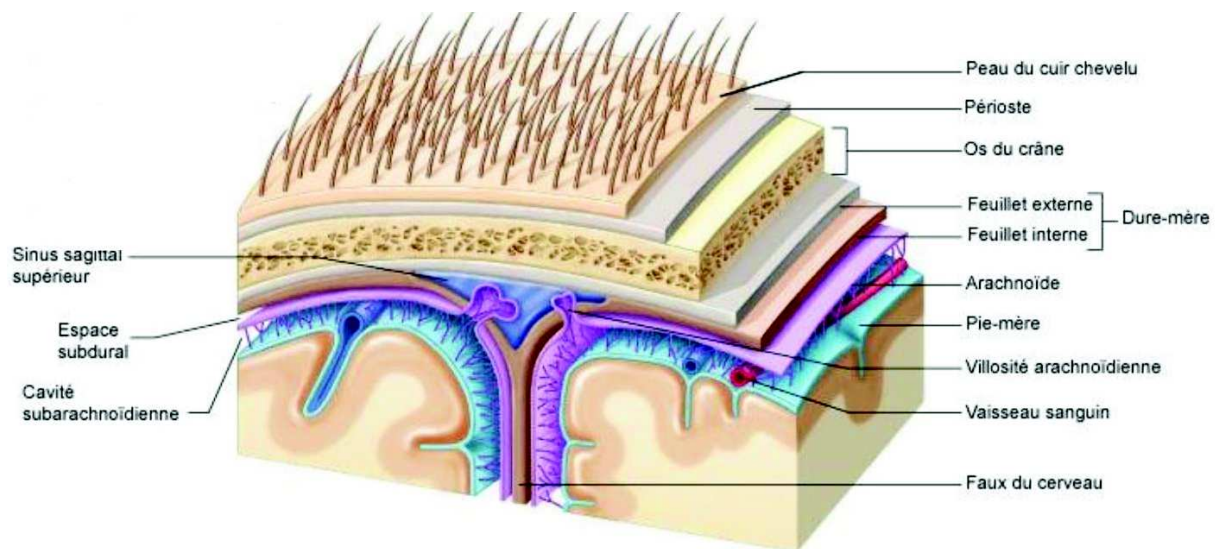


Figure 24 : représentation des méninges

2.2 Historique.

La première trace historique de méningiome remonterait au deuxième siècle avant JC, chez un homme vivant à l'âge pré-inca (crâne conservé au musée de Lima). Il correspond à un méningiome cérébral agressif avec hyperostose de la voûte crânienne.

En 1614, le premier cas rapporté de méningiome décrit par le médecin Felix Plater (464), décrivait le cas d'un noble chevalier, Caspar Bonecurtius, qui avait commencé à *“perdre la tête progressivement”*. Le rapport d'autopsie notait *“la présence d'une tumeur ronde, charnue, dure, entrelacée de veines”*.

En 1774, le premier travail de regroupement de cas de méningiomes fut écrit par le chirurgien français Antoine Louis (465) qui appelait alors les méningiomes les *“champignon durae matris”*. Par la suite, diverses descriptions ont suivi, sans perdurer dans le temps : *épithéliome* de Bouchard, *endothéliomes* de Golgi pour ne citer qu'eux (466).

Harvey Cushing, neurochirurgien américain (1869-1939), a été le premier à proposer le terme de *“méningioma”* et à en publier le nom à partir d'une grande série de 313 cas, répertoriés dans son célèbre ouvrage de 1938 *“méningiomas : their classification, regional behavior, life history, and surgical and results”* (467). Il travailla pour ce faire avec Louise Eisenhardt, neuropathologiste américaine, qui deviendra rédactrice en chef du *“Journal of Neurosurgery”*, co-fondatrice et présidente de l'*Harvey Cushing Society* devenant par la suite l'*American Association of Neurological Surgeons*.

L'héritage scientifique laissé par Harvey Cushing est immense, considéré comme le "Père fondateur de la neurochirurgie moderne".

Nous lui devons :

- Le terme "*méningioma*" dès 1922.
- La classification topographique des méningiomes dès 1938.
- La définition des méningiomes multiples par la présence d'au moins 2 lésions.
- L'hypothèse d'une relation de cause à effet entre l'apparition du méningiome et les traumatismes crâniens, puisque qu'il retrouvait un antécédent de traumatismes crâniens chez 32% des méningiomes qu'il avait opérés.
- La mise au point de la coagulation électrique, progrès thérapeutique considérable dans l'exérèse de ces tumeurs.

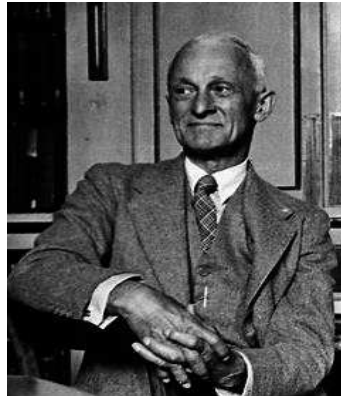


Figure 25, 26, 27 : de gauche à droite, 1^{er} méningiome de l'histoire, Harvey Cushing, Louise Eisenhart

Par la suite, les progrès effectués en anatomopathologie permettent de démontrer l'origine arachnoïdienne des méningiomes à partir des cellules situées à l'apex des villosités arachnoïdiennes, et permettant de regrouper sous ce terme de méningiome, différents types histologiques.

2.3 Classifications

Dans sa thèse « Facteurs de risque de récurrence des méningiomes de grade II, analyse rétrospective chez 68 patients opérés au CHU de Rouen », le Dr FERRACCI (468) détaille les classifications.

En 1979, l'OMS, sous la direction et les travaux du professeur Klaus Joachim Zulch (469), propose une première classification des tumeurs cérébrales centrales, le méningiome faisant partie du troisième chapitre consacré aux tumeurs des méninges. De plus, l'OMS reconnaît le caractère rare mais potentiellement agressif du méningiome sans pour autant proposer une classification de malignité. La deuxième édition de la classification de l'OMS en 2000 (470) résout cela en proposant le grading en 3 grades de malignité (cf classification histologique et grading).

2.3.1 Années 1990, études de la Mayo Clinic concernant les marqueurs d'agressivité.

A la fin des années 1990, deux études de la Mayo Clinic (rapportées par Perry et al 471-472), s'attachent à mettre en évidence des critères histologiques selon leur degré d'agressivité.

- Dans la première étude (471), les auteurs analysent 581 patients traités pour un méningiome. Les paramètres histologiques analysés incluent : le pléomorphisme

cellulaire, les atypies nucléaires, la présence de volumineux noyaux, les mitoses atypiques, l'index mitotique plus élevé, le niveau de cellularité, la nécrose et l'envahissement du parenchyme cérébral. Tous les patients étudiés présentant un envahissement du parenchyme cérébral, des atypies nucléaires ou un pléomorphisme cellulaire et un nombre de mitoses supérieur à 4 mitoses pour 10 champs (x400) en étude microscopique ont été associés à des récives plus fréquentes. D'après les analyses statistiques, l'envahissement du parenchyme cérébral apparaît comme le facteur prédictif le plus important des récives tumorales.

- Si on fait abstraction de l'envahissement cérébral, cette étude met en valeur une augmentation du nombre des récives dans les tumeurs présentant un nombre de mitoses supérieur à 4 pour 10 champs (x400) en microscopie optique. Les auteurs recommandent alors de classer comme atypiques les méningiomes présentant trois des quatre critères suivants :
 - o Hyper cellularité ou au moins de 4 mitoses pour 10 champs (x400) au microscope.
 - o Atypies cytonucléaires
 - o Modification ou perte de l'architecture
 - o Macronucléoles

- Dans la seconde étude (472), les auteurs focalisent leur attention sur la signification de l'envahissement du parenchyme cérébral et sur d'autres critères classiques de malignité, sur 116 tumeurs étiquetées comme malignes (envahissement cérébral confirmé, métastases extra crâniennes, critères francs d'anaplasie cellulaire avec plus de 20 mitoses pour 10 champs, perte de la différenciation cellulaire initiale avec des critères ressemblant à un carcinome, un sarcome ou un mélanome). En fait seulement 17% des méningiomes envahissant le parenchyme cérébral présentent des signes francs d'anaplasie. Bien que l'envahissement cérébral soit un critère reconnu de diminution de la durée de survie sans récive, le facteur pronostique le moins favorable est lié aux signes histologiques d'anaplasie présentés par les méningiomes, qu'il y ait envahissement ou non. Si l'on considère les méningiomes atypiques décrits par les auteurs, avec envahissement cérébral, aucune différence statistique n'est mise en évidence par rapport aux méningiomes dits bénins mais avec envahissement du parenchyme cérébral. Suite à ces constatations, Perry recommande alors d'étendre la dénomination d'atypique aux méningiomes présentant des signes histologiques en faveur d'une bénignité mais envahissant le parenchyme cérébral (critère qui rentrera finalement dans la dernière version de la classification OMS).

2.3.2 Classification histologique et grading

2.3.2.1. Classification OMS 2000 :

Elle correspond à une avancée majeure, car pour la première fois elle classe les méningiomes selon un Grade I - II - III, en prenant en compte l'histologie mais aussi certains facteurs autres d'agressivité très proches et même quasi identiques aux études de la Clinic Mayo.

- Le Grade I (96 - 87 % selon les études) : comprend 9 sous-types histologiques, les méningiomes méningothéliaux, fibroblastiques, transitionnels, psammomateux, angiomateux, microkystiques, sécrétants, méningiomes riches en lymphoplasmocytes, métaplasiques.

- Le Grade II (3 -10 % selon les études) : comprend 3 sous types histologiques, les méningiomes choroïdes, les méningiomes à cellules claires, et les méningiomes atypiques (plus de 4 mitoses pour 10 champs (x400) ou si on retrouve 3 des 5 critères suivants : cellularité élevée, rapport nucléo cytoplasmique élevé, nucléoles proéminents, perte de l'organisation de l'architecture tissulaire et nécrose).
- Le Grade III (1 - 3% selon les études) : comprend 3 sous-types histologiques, à savoir les méningiomes rhabdoïdes, papillaires, et anaplasiques (plus de 20 mitoses pour 10 champs (x 400), caractéristiques histologiques malignes avec des caractères pseudo sarcomateux, pseudo carcinomateux, ou pseudo mélaniques).

Globalement, les grades II et III représentent 8 % des méningiomes.

Cette classification permet également une meilleure corrélation entre les différents grades et la survie, et une standardisation des prises en charges (étude de Simon et al (473)) ainsi que de limiter le biais de classement pouvant exister du fait de la complexité d'utilisation des classifications antérieures. Ces arguments nous font exclure les études datant d'avant 2000 dans ce travail.

Par la suite, la 4ème édition de la classification de l'OMS en 2007 (474) et la 5ème en 2016 n'apportent pas de réelle évolution par rapport à celle de 2000. Elles s'attardent davantage aux facteurs pronostics d'agressivité : l'envahissement du parenchyme cérébral, les valeurs de l'index de prolifération cellulaire Ki67... en prenant en compte notamment les apprentissages tirés des études de la Clinic Mayo et de Perry et al. (471-470)

2.3.2.2. Classification OMS 2007 - 4ème édition :

La classification de 2007 ne modifie pas la précédente. Bien que reconnus comme facteurs pronostics d'agressivité, l'envahissement du parenchyme cérébral et les valeurs de l'index de prolifération cellulaire (Ki67) ne sont pas clairement évoqués comme critères des méningiomes atypiques ou anaplasiques.

2.3.2.3. Classification OMS 2016 - 5ème édition :

L'envahissement du parenchyme cérébral devient un critère suffisant pour classer un méningiome de grade I en atypique et donc en grade II. Les courbes de survie des grades I avec envahissement cérébral sont en effet très similaires dans la littérature à celles des grades II (240).

La dernière classification de l'OMS est proposée en annexe ainsi que des planches de la classification de 2000.

2.3.3. Classification topographique

Les méningiomes peuvent avoir une localisation unique mais aussi multiples (confère MMs). Ils peuvent se développer tout le long du névraxe, en région cérébrale comme spinale. Les localisations spinales sont moins fréquentes et représentent entre 10 et 15% des méningiomes (et ne seront pas traités dans ce travail), les méningiomes cérébraux représentent quant à eux entre 85% et 90% des cas.

La topographie de la base d'implantation du méningiome est à l'origine de la classification topographique, dont la première a été établie par Cushing H et Eisenhart L dès 1938 (475), dans son livre “ *méningiomas : their classification, regional behavior, life history, and surgical and*

results”. Cushing décrit toutes les localisations, en omettant seulement les méningiomes sans attache durale et les méningiomes en plaques (forme particulière rarissime formant une réaction osseuse exubérante réalisant de pseudo-ostéomes). Il décrit également les méningiomes multiples.

2.3.2.1 Méningiomes de la convexité

Ils se développent à partir de la convexité de la voûte crânienne, entre la face externe du cortex hémisphérique et la face profonde de la dure mère de la voûte, sur laquelle ils s’insèrent. Ils représentent 15-19% des méningiomes intracérébraux. Ces méningiomes sont associés à un fort taux d’anomalies du chromosome 22q et aux types histologiques transitionnels et fibreux.

2.3.2.2 Méningiomes para-sagittaux et de la faux

Les méningiomes de la faux représentent 10% des méningiomes. Ils s’insèrent sur cette lame durale inter-hémisphérique, sans atteindre le sinus sagittal supérieur. Il existe une prédominance histologique transitionnel de l’ordre de 68%.

Les méningiomes para-sagittaux représentent entre 16% et 25 % des méningiomes. Ils s’insèrent sur la paroi latérale du sinus sagittal supérieur.

Olivecrona fut le premier à décrire 3 sous-groupes en fonction de la localisation du méningiome et son rapport au sinus sagittal supérieur. Il distingua ainsi :

- L’étage du tiers antérieur : 37%, allant de l’apophyse crista galli à la suture coronale.
- L’étage du tiers moyen : 52%, allant de la suture coronale à la suture lambdoïde.
- L’étage du tiers postérieur : 11%, allant de la suture lambdoïde au torcular.

Ces deux localisations engendrent des problèmes du fait de leur proximité du système veineux superficiel encéphalique. Pour les méningiomes de la faux : leur accès chirurgical est gêné par les veines corticales qui se jettent dans le sinus sagittal supérieur ; pour les méningiomes para sagittaux : ils étirent ces veines corticales et peuvent envahir le sinus.

2.3.2.3 Méningiomes de la base du crane, et tentoriels et infratentoriels

Les méningiomes de la base du crâne représentent 30% des méningiomes cérébraux. Il se divisent en 2 groupes :

- Étage antérieur : 10% (ethmoïde ou “olfactif”, selle turcique, jugum sphénoïdal)
- Étage moyen : 20% (sphénoïdal interne ou “clinoïdiens”, sphénoïdal externe ou “ptériques”)

Les méningiomes des étages tentoriel et infratentoriel (< 20 %-10%) :

- Méningiomes de la tente du cervelet 3-5%
- Méningiomes de fosse cérébrale postérieure 8-10%

- Méningiomes sans attache durale 1-2%

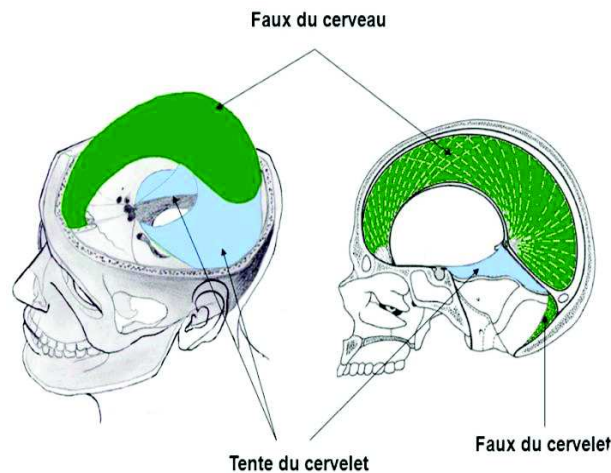


Figure 28 : Représentation anatomique de la tente et de la faux issu d'internet.

2.4. Épidémiologie des méningiomes

2.4.1. Épidémiologie mondiale

Selon les études confirmées par histologie :

- Selon des enquêtes publiées dans plusieurs pays, l'incidence annuelle mondiale des tumeurs cérébrales primitives varie de 7,1 à 28,3 cas / 100 000 habitants par an selon les études (482-483-484).
- Les méningiomes représentent entre 13,4% et 38 % des tumeurs intra cérébrales dans l'intégralité de la littérature depuis les premiers rapports par Cushing, et globalement entre 20 et 30 % des tumeurs cérébrales des études récentes.
- Leur incidence annuelle varie de 1,28 à 7,8 cas /100 000 habitants par an selon les études (476-477-478).
- Leur prévalence est de 97,5/100 000 dans les principales études américaines CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States). (476-477)

En réalité, ces chiffres sous-estiment l'incidence réelle du méningiome. Un grand nombre de méningiomes restent asymptomatiques et se sont pas diagnostiqués par une imagerie minimale, et encore moins par l'histologie complète.

- Avant l'ère de l'imagerie, cette sous-estimation était déjà évoquée avec de petites séries d'autopsies pouvant retrouver de 2% à 8% des corps étudiés (485). Cependant il s'agissait de petites études et portant sur des personnes de plus de 60 ans, avec des facteurs de confusion non négligeables.
- Cette sous-estimation est retrouvée dans les études d'imagerie (486-487) retrouvant entre 0,9 et 2,8% de l'échantillon positif au méningiome. Cependant, encore une fois l'échantillon était composé principalement de personnes âgées et de femmes.
- Dans l'étude de Kuratsu et al (488), 39 % des patients porteurs de méningiomes étaient asymptomatiques. Ces données ont été confirmées en 2006 par une autre étude (489) retrouvant 42% d'asymptomatiques. Cette proportion de méningiomes asymptomatiques est en constante augmentation du fait de la proportion croissante de personnes âgées au sein de la population générale et des avancées des techniques d'imagerie dans les pays industrialisés depuis les années 70. (488-490)

2.4.2. Épidémiologie française

La première tentative de recensement national des tumeurs cérébrales primitives par Bauchet et al (491) en 2007 retrouvait 10093 tumeurs entre 2000-2001, dont 3119 méningiomes, soit environ 31% de l'ensemble des tumeurs primitives cérébrales.

Une seconde tentative de recensement des tumeurs cérébrales primitives par Darlix et al (492) entre 2006 et 2011, retrouve 18806 méningiomes sur cette période. Ces données correspondent aux études étrangères. (493-496)

Table 2 Distribution of the main primary central nervous system tumors by histology and sex, (*n* = 10093)

Histology	Males	Females	Total	%
Gliomas	2,848	2,162	5,010	49.6
Other Neuroepithelial Tumors	225	158	383	3.8
Meningiomas	808	2,311	3,119	30.9
Nerve Sheath Tumors	426	450	876	8.7
Lymphomas	145	144	289	2.9
Others	232	184	416	4.1
Total	4,684	5,409	10,093	

Figure 29 : distribution des tumeurs cérébrales primitives en France selon l'étude Bauchet et al (491)

2.4.3 Épidémiologie selon le sexe

- L'incidence annuelle pour une femme varie entre 2 et 7 pour 100.000 selon les âges.
- L'incidence annuelle pour un homme varie entre 1 et 5 pour 100.000 selon les âges.
- Le sex ratio est en règle générale de 2 à 3 fois plus élevé pour les femmes (478-480)

2.4.4 Épidémiologie selon l'âge

- L'incidence augmente avec l'âge jusqu'à atteindre une incidence maximale pour les hommes à la 7ème décennie (de 6.0 pour 100.000) et à la 8ème pour les femmes (de 7.5 pour 100.000).
- Une vaste étude en population australienne a montré que l'âge médian était respectivement de 58.7 ans pour les hommes et 59.3 ans pour les femmes.
- La surreprésentation féminine est la plus importante entre 45 et 70 ans (cf chapitre hormones).
- Les méningiomes en population pédiatrique sont rares et ne représentent que 1 à 2 % des tumeurs cérébrales primitives (avec, contrairement aux méningiomes de l'adulte, une prédominance masculine de 70%, une fréquence de localisation à la convexité plus élevée (38 % contre 13,4 % chez l'adulte), un taux de récurrence élevé, une association avec la neurofibromatose dans 23 % des cas (cf chapitre génétique) et des manifestations cliniques neurologiques plus bruyantes (symptômes d'HTIC, céphalées, épilepsies, troubles visuels et focaux).

L'origine ethnique : l'incidence est plus élevée chez les afro-américains que chez les caucasiens et les populations asiatiques (497-498).

Aucune tendance cohérente liée au groupe socio-économique n'a été retrouvée (497).

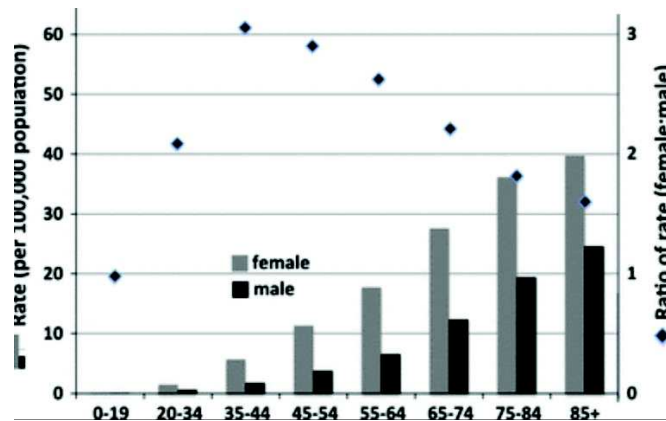


Figure 30 : Répartition des méningiomes selon l'âge et le sexe

2.5. Facteurs de risques

Malgré la rareté des études épidémiologiques, plusieurs facteurs ont été identifiés.

Parmi les plus importants, on note : la génétique, les hormones, les facteurs environnementaux comme les rayonnements ionisants et les traumatismes crâniens et certains virus.

2.5.1 Génétique

2.5.1.1 Mutation du gène NF2

On estime que les différentes techniques de génétique moléculaire ont permis d'identifier des altérations au niveau du locus 22q12 dans environ 40-78% des méningiomes sporadiques et 1 à 2 % de l'ensemble des méningiomes apparaissant dans le cadre de la neurofibromatose. En cas de neurofibromatose clinique, 50% des patients présenterait au moins un méningiome. (499) Cette partie code pour le gène NF2 (501-502), codant pour une protéine Merlin ou schwannomine tronquée (protéine reliant le cytosquelette à la membrane cytoplasmique). James et al (502) nous apprend que, en présence de la protéine Merlin tronquée, la voie mTORC1 (kinases apparentées à la phosphatidylinositol 3-kinase) serait responsable de la prolifération cellulaire, et ainsi pourrait être une cible thérapeutique à venir puisqu'une combinaison de rapamycin (connue pour bloquer mTOR) + un inhibiteur de phosphatidylinositol 3-kinase pourrait bloquer les effets d'une protéine merlin tronquée.

2.5.1.2 Protéine 4.1(504-503)

Cette protéine joue un rôle dans l'architecture cellulaire et la croissance de la tumeur. Les gènes 4.1R (1p36) et 4.1B/DAL1(18p) sont des gènes suppresseurs de tumeur et jouent un rôle dans l'initiation et la progression tumorale.

2.5.1.3 Telomerase (505)

L'ARNm de la transcriptase de la telomerase et l'augmentation de l'activité de cette enzyme sont retrouvés entre 0 à 30% des méningiomes de grade I, jusqu'à 75% dans le grade II, 100% dans le grade III. Des études ont proposé la telomerase comme facteur d'agressivité.

2.5.1.4 Autres régions chromosomiques, et maladies orphelines

Alexious et al (506) dénombrent diverses régions chromosomiques dignes d'intérêt : 1p, 9p, 10p, 11, 14q, 15, 17p et 18q et divers gènes impliqués : DAL-1 (18p), p14ARF (9p), TP53 ou p53 (17p), MDM2 (12q), pRb (13q), p16 ou CDKN2A (9p), c-myc ou MYC (8q).

La méta analyse de Han et al (506) note, quant à elle, 3 SNP : MLLT10 rs12770228, MTRR rs1801394, et MTHFR rs1801131, responsables de méningiome.

Avikklo et al (507) rapportent le cas de MMs familiaux affectant 5 enfants d'une même famille, avec une mutation du gène SUFU (gène suppresseur de tumeur déjà connu pour le médulloblastome), basé sur le chromosome 10q.

Ils s'y associent des maladies orphelines comme le syndrome de Gorlin, le syndrome de Cowden, et le syndrome de Werner qui exposent à une fréquence accrue de méningiome.

Dans une étude réalisée au Royaume-Uni sur 3425 femmes porteuses d'un syndrome de Turner, il a été mis en évidence un risque significativement plus élevé de développer une tumeur cérébrale (SIR 4.3), et notamment un méningiome (SIR 12.0). Dans la population générale, le SIR est de 0.9 pour tous les cancers confondus. Les auteurs rapportent ce sur-risque à un diagnostic plus fréquemment posé du fait de la surveillance accrue des patientes avec un syndrome de Turner et les possibles traitements hormonaux administrés. (508)

Dans ce cadre, nous présentons ici le cas d'une patiente de 60 ans, présentant un syndrome de Turner, diagnostiqué en 2007 (technique de Fish), mosaïque 91% avec chromosome X annulaire.

Se autres antécédents sont : un diabète non insulino-dépendant, un AIT en 2014, une insuffisance ovarienne, un retard staturo-pondéral, une surdité bilatérale, un retard des acquisitions (niveau français et mathématiques CE1), une cataracte bilatérale traitée par chirurgie, et une épilepsie.

La patiente, du fait de sa déficience, vit en foyer et bénéficie d'une curatelle.

La patiente est suivie en psychiatrie depuis 2005 dans le cadre d'un trouble bipolaire de type II, se traduisant par des épisodes de thymie triste et d'exaltation thymique avec symptomatologie comportementale (hétéro-agressivité verbale, irritabilité, agitation) et délirante.

En avril 2007, devant la survenue de malaises inexplicables, un TDM cérébral est pratiqué et retrouve un méningiome en plaques, en regard du sinus caverneux gauche, avec effet de masse sur le lobe temporal gauche. L'IRM de contrôle en 2009 met en évidence un épaississement méningé au niveau du sinus caverneux gauche, sans caractère nodulaire, mesurant 9 mm de largeur, 25 mm en antéro-postérieur et 17 mm de hauteur, sans atteinte de l'artère carotide interne. L'épaississement atteint la partie latérale gauche du clivus, mais sans effet de masse sur les structures adjacentes.

Dans ce cas, les facteurs de risques pouvant être suspectés sont :

- le facteur hormonal : la patiente a bénéficié d'un traitement par oestro-progestatifs (estradiol et dydrogesterone) depuis 2008, dans le cadre de l'insuffisance ovarienne, et un possible traitement par hormone de croissance dans le cadre du retard staturo-pondéral, non renseigné dans le dossier.

- un éventuel facteur génétique (508)

2.5.2 Facteurs intrinsèques autres

2.5.2.1 Terrain allergique et auto immun (allergie, asthme, rhume des foins, eczéma)

Terrain atopique et terrain auto immun

- Berg-Beckhoff et al (509) retrouvent une association inverse OR 0.87 (IC 0.66–1.14) entre l'histoire d'un événement atopique (allergie, asthme, rhume des foins, eczéma) et la présence d'un méningiome.
- La méta-analyse de Lino et al (510) retrouve également cette notion avec un risque diminué de méningiome et un OR à 0,84 (IC 0,72–0,98). Hale et al (511) retrouvent un risque moins élevé de méningiome chez les patients souffrant d'eczéma.

- Schoemaker et al (512) suggère une association inverse entre une histoire d'allergies et de risque de méningiome, moindre que pour le gliome. L'auteur ne retrouve cependant pas de chiffre significatif pour les maladies individuelles tel que l'asthme, l'eczéma, et le rhume des foins.
- Brenner et al (513) retrouvent une association inverse, observée entre le méningiome et l'histoire des maladies auto-immunes (OR = 0,59, IC à 95 % = 0,38-0,92) (comprenant le lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, diabète, anémie auto-immune) mais ne retrouve pas de chiffre significatif pour les antécédents allergiques. Cette étude ne retrouve pas de chiffre significatif par maladie auto-immune.
- L'ensemble des données sont partiellement contradictoires, et il faut signaler que la majorité sont basées sur des auto-déclarations des antécédents par le patient, ce qui peut entraîner certains biais.

2.5.2.2 Diabète, HTA, obésité et syndrome métabolique

Diabète

- Concernant le diabète, les données sont plus que contradictoires. Certains auteurs comme par exemple Muskens et al (514) retrouvent une association positive entre antécédent de diabète couplé à l'antécédent d'HTA et méningiome avec un OR de 1.54 (95% IC : 1.17-2.03).
- D'autres auteurs, à l'inverse, retrouvent des associations inverses comme par exemple Seliger et al (515). L'auteur met en évidence une association inverse entre le diabète et le méningiome, avec un OR de 0.89 (IC= 0.74-1.07). Il retrouve également cette association inverse avec la durée du diabète. Il a aussi étudié la relation entre les traitements antidiabétiques et le méningiome, retrouvant un OR de 1,64 entre l'utilisation de metformine et le méningiome, alors que l'insuline retrouve une relation inverse avec OR 0,58. Le risque de développer un méningiome serait visiblement plus lié aux traitements antidiabétiques oraux.

HTA

- Muskens et al (514) retrouvent que l'hypertension a été positivement associée au méningiome avec OR de 1,26 (IC 1,09-1,47). Ceci est confirmé par Seliger et al (515), qui retrouve un OR de 1,34 (IC 1,20-1,49).

Obésité

- Michaud et al (516) notent un risque accru de 48 % (RR 1.48, IC à 95% : 0,98–2,23) de méningiome chez les personnes obèses (IMC>30) comparativement aux personnes ayant un IMC normal (entre 20-24,9 kg/m²). Niedermaier et al retrouvent un RR de 1.54 (95% CI = 1.32–1.79).
- Ces données sont compatibles avec le reste de la littérature sur le sujet puisque le risque accru est compris entre 40 et 60%.

Syndrome métabolique

- Le syndrome métabolique affecte entre 7 et 57% des individus dans le monde. Il est défini par au moins trois des affections suivantes : adiposité centrale (tour de taille > 102 cm (hommes) ou > 88 cm (femmes)), hypertension artérielle (\geq 130/85 mmHg), dyslipidémie (cholestérol HDL : <40 mg / dl (hommes) ou <50 mg / dl (femmes) ou triglycérides (TAG) (\geq 150 mg / dl) et altération de la tolérance au glucose (glucose à jeun \geq 110 mg / dl).
- Un certain nombre de cohortes et d'études cas-témoins ont examiné l'association entre l'adiposité et le méningiome, dont les résultats ont été résumés dans une méta-analyse

(517) qui a rapporté une relation positive entre indice de masse corporelle et méningiome.

Les principales voies étiologiques reliant l'obésité-syndrome métabolique à un risque accru de méningiome ne sont pas encore complètement connues. Les hypothèses des auteurs comprennent des signalisations de facteurs hormonaux et notamment de l'IGF, l'insuline (518-520), une inflammation chronique de bas grade (521-522) et des facteurs immunologiques.

2.5.3 Facteurs extrinsèques et environnementaux

2.5.3.1 traumatismes crâniens :

Initialement, Cushing note le lien entre traumatisme crânien et méningiome par ces termes : *“un coup stupéfiant a été reçu sur le crâne des années auparavant ... cette situation constituait plus qu'une simple coïncidence”*(467). Ainsi l'auteur retrouve 30 % d'antécédents de traumatisme crânien. D'autres auteurs comme Inskip et al (523), Phillips et al (524) et Preston Martin et al (525) retrouvent respectivement un OR de 1,2, 1,83 et 2,00.

Cependant, il n'existe pas de consensus puisque de nombreuses études de puissance supérieure n'ont pas, par la suite, retrouvé de données significatives : Parker et al (526), Annegers et al (527), Choi et al (528).

Certains auteurs comme notamment Berleur et al (529), émettent l'hypothèse que le traumatisme (ou autres facteurs) pourrait effectivement contribuer à la formation du méningiome par l'intermédiaire d'autacoïde (bradykinine, histamine, acide arachidonique) augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique permettant la diffusion d'autres molécules normalement incapables de traverser et du même coup amener au développement d'un méningiome.

2.5.3.2 Radiations ionisantes et non ionisantes

Radiations ionisantes

- Dès 1953, le lien entre les rayonnements ionisants et les méningiomes a été suggéré à partir d'études rétrospectives traitant des rescapés des deux bombes nucléaires.
- D'autres études suspectent ce lien à partir d'enfants traités par rayons pour la teigne (tinea capitis, infection mycosique causé par trichophyton ou microsporium) dans les années 1940 et 1950. Ainsi l'étude de Gosztonyi (530) et al montre que 89 % des méningiomes observés chez ces enfants pouvaient être attribués au traitement reçu durant cette période. L'incidence des méningiomes sur cette même population avait été multipliée par 4 par comparaison à des groupes témoins non traités. La période d'apparition allait de 16 à 21 ans et les auteurs ont émis l'hypothèse que des intervalles plus longs auraient pu être possibles.
- En déclinant ce principe, certains auteurs ont étudié le lien entre la réalisation répétée de radiographies dentaires (source de rayonnement ionisant la plus courante de nos jours) et l'apparition de méningiomes.
- Une étude (531) réalisée en 2012 et portant sur 1433 patients ayant présenté un méningiome intra-cranien diagnostiqué entre l'âge de 20 à 79 ans, s'est intéressée à trois types d'examen radiologiques dentaires : la radiologie dentaire interproximale (localisée à un endroit de la bouche), la radiographie « bouche entière », et la radiographie panoramique. Les patients atteints de méningiomes interrogés dans le cadre de l'étude ont rapporté 2 fois plus souvent que les personnes non atteintes avoir eu au moins une radiographie interproximale au cours de leur vie (résultat statistiquement significatif). Ils ont aussi reporté 1,4 à 1,9 fois plus souvent avoir eu ce type d'examen au moins une fois par an. Les patients ayant eu une radio panoramique

avant l'âge de 10 ans, ou au moins une fois par an après l'âge de 10 ans avaient 2,7 à 4,9 fois plus de risque de développer un méningiome.

Radiations non ionisantes

- Ondes électromagnétiques : Navas- Acien et al (532) ne retrouvent pas de lien entre les ondes électromagnétiques basses fréquences et le méningiome.
- Téléphone : l'utilisation fréquente du téléphone n'a pas été retenue comme facteur de risque pour le méningiome d'après de nombreuses études comme celle de Lonn et al (533), Lahkola et al (534), et Hours et al (535).

2.5.3.3. Virus et infections

Le virus simien 40 ou SV40 fut retrouvé par Weiss et al (536) dans les cellules méningiomateuses par immunofluorescence dans 90 % des 7 méningiomes testés.

Fiori et al (537) ont également retrouvé de l'ADN BK par hybridation et Ibelgaufits et al (538) de l'ARN d'HPV, d'autres auteurs de l'ADN d'adénovirus.

La présence d'ADN ou ARN viral pourrait indiquer un rôle de ces virus dans l'induction et le maintien de la transformation tumorale, mais ne prouve pas la relation causale.

De plus, Motebejane et al (539) retrouvent que la séropositivité VIH1 a été associée à un risque accru de développement du méningiome de grade supérieur (OMS II/III) avec OR 2,9 (IC 95 %, 1,06-8,09 ; P = 0,04) par rapport aux sujets non infectés par VIH-1 ayant un méningiome.

2.5.3.4. Pesticides et métaux lourds

Les résultats sont contradictoires pour le plomb :

- L'ensemble des études retrouve de faibles associations entre métaux lourds et gliomes (entre 20% et 100% pour le plomb, et plus rarement pour le mercure ou l'arsenic (de l'ordre de 60-70%)).
- Seulement une grosse cohorte suédoise de Navas-Acien et al (532) retrouve une association entre l'exposition au plomb et le méningiome à hauteur de 100%. Aucune association entre mercure ou autres métaux lourds n'a été retrouvée pour le méningiome en dehors du plomb.

Pesticides

- Samanic et al (540) retrouvent l'utilisation d'herbicides dans le jardinage comme facteur de risque de méningiome avec 2,4 fois plus de risques.
- Une étude française "agricole" de Piel et al (541) retrouve également un risque plus élevé de tumeur cérébrale chez les travailleurs agricoles et travailleurs d'élevages masculins à hauteur de 96%. Le risque était plus élevé pour les méningiomes et le groupe des éleveurs de porc et des agriculteurs cultivateurs du tournesol, des betteraves, des pommes de terre.

2.5.3.5. Tabac et du régime alimentaire

Tabac

- Phillips et al (542) retrouvent le tabac actif comme facteur uniquement pour les hommes : OR hommes = 2,1; IC à 95 % 1,1-4,2, OR femmes = 0,7 ; IC à 95 % 0,5-1,1. Le tabagisme passif d'un conjoint était associé à un risque accru chez les deux sexes (OR 2,0; IC à 95 % 1,1-3,5).
- Enfin, Claus et al (543) retrouvent des résultats similaires selon le sexe, un effet protecteur chez les femmes avec OR égale à 0.8 (95% CI, 0.7-0.9) et risque associé chez les hommes avec un OR de 1.3 (95% CI, 1.0-1.7).
- Benson et al (544) ne retrouvent pas le tabac comme facteur de risque (étude uniquement faite sur des femmes),

- Il semble ainsi difficile à l'heure actuelle de conclure.
- Le mécanisme résiderait dans le potentiel rôle cancérigène des dérivés N nitrosés de la fumée, mais certains auteurs comme Hawkins et al (545) suggèrent que la nicotine pourrait accroître la perméabilité de la barrière hémato encéphalique.

Alimentation

- Boeing et al (546) retrouvent différents facteurs nutritifs pour les tumeurs cérébrales et les méningiomes : la consommation élevée de nitrites ou dérivés nitrés (notamment N-nitroso dans l'alimentation fumée), les régimes pauvres en vitamine C notamment. Cependant dans l'ensemble de la littérature il n'existe pas de consensus du fait d'observations contradictoires. D'autre part, le poids nutritif semble plus fort pour le gliome et moins pour le méningiome.

2.5.3.6 Antécédents familiaux

Peu d'études d'agrégations familiales ont examiné la relation entre le risque de survenue d'un méningiome et les antécédents familiaux de méningiome.

- Malmer et al (547) ont examiné le risque de survenue d'un méningiome chez les parents de patients avec méningiome, et a signalé un OR significatif à 2,2 (IC à 95 % 1,4, 3,1). Une association inverse entre le risque et l'âge au début a été observée, avec un OR de 2,5 (IC de 95 % 1,5–4,0) pour les probands inférieurs à 50 ans contre 1,3 (IC à 95 % 0,6–2,6) pour les probands plus de 50 ans.
- Hemminki et al (548) retrouvent également que, lors de la survenue d'un cancer cérébral chez un parent, les enfants ont en règle générale 2 à 3 fois plus de risque de développer une tumeur du même type histologique. Pour le méningiome, l'auteur retrouve un OR à 6 chez les enfants de parents atteints.

2.5.3.7 Hormones sexuelles féminines

Selon Schmutz (549), un certain nombre de liens retrouvés entre la survenue de méningiomes et les hormones sexuelles féminines (progestérone et estrogène) suggèrent leur influence. En effet, on retrouve :

- une incidence des méningiomes plus élevée chez la femme que chez l'homme, cet effet se majorant avec l'âge.
- une modification de la croissance tumorale pendant la phase lutéale du cycle menstruel et la grossesse.
- son association au diagnostic de cancer du sein chez la femme.

Une étude finlandaise portant sur 500 méningiomes a ainsi retrouvé 88% de récepteurs à la progestérone, 40% de récepteurs aux estrogènes, et 39% de récepteurs aux androgènes (550). La présence de récepteurs à la progestérone est inversement corrélée au grade de la tumeur et associée à un pronostic plus favorable. A l'inverse, la présence de récepteurs aux estrogènes serait associée à un pronostic défavorable (récidive et/ou progression tumorale).

Une méta-analyse publiée en 2011 concluait après analyse de la littérature de 1990 à 2010 à un probable risque accru de méningiome lié au traitement hormonal substitutif (551)

De même, des antagonistes des récepteurs à la progestérone comme la mifépristone ont montré une action dans le traitement des méningiomes, sur des données *in vitro* (552).

Une étude menée en 2019 (553) s'est intéressée à l'expression des récepteurs à la progestérone (PR) et de la neurofibromatose -2 (NF2) et les liens entre exposition à la progestérone et risque de méningiome. L'expression des récepteurs à la progestérone (PR) et de la neurofibromatose -2 (NF2) chez les patients avec méningiome était significativement plus basse que chez les contrôles. D'autre part, la durée d'exposition longue à la progestérone était significativement associée à une expression moins forte des récepteurs à la progestérone et à la NF-2. De plus, une association significative est retrouvée entre une expression des PR et NF-2 basse, et une augmentation du risque de méningiome.

Une étude prospective menée en 2010 (554) a retrouvé un risque de développer un méningiome plus élevé avec une monothérapie par oestrogènes qu'avec avec une thérapie combinée oestrogène-progestérone : 1.44 (95% CI 1.03–2.02) versus 1.10 (95% CI 0.77–1.56)

Cependant, une autre étude a aussi retrouvé une augmentation du risque de développer un méningiome avec un traitement par oestrogènes seuls, ce qui n'était pas le cas avec un traitement combiné par oestrogènes-progestérone. (555)

Depuis 2014, le rôle des progestatifs comme facteur de croissance et potentiel inducteur dans la survenue de méningiomes a été mis en évidence. L'Acétate de cyproterone a été le premier progestatif mis en cause.

Il s'agit un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone. Il a une double action :

- Essentiellement anti-androgène périphérique par inhibition compétitive de la liaison de la 5-dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.
- Anti-gonadotrope car il inhibe la sécrétion de la GnRH, donc secondairement celles de l'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone.
- Chez l'homme, l'AC empêche l'action des androgènes sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate. L'AC a donc également une action antigonadotrope.
- Chez la femme : l'AC est antigonadotrope, réduit l'hypersécrétion sébacée et entraîne une transformation sécrétoire de l'endomètre.

En juin 2018, une étude a permis de quantifier le risque de survenue de méningiome opéré chez des patientes sous Androcur. 253 777 femmes exposées à l'Androcur ont été suivies pendant 7 ans, en comparant celles qui ont reçu de fortes doses (plus de 3g sur 6 mois) et celles faiblement exposées (moins de 3g sur 6 mois) (556).

Les résultats montraient :

- Un risque de méningiome multiplié par 7 chez les femmes fortement exposées par rapport aux faiblement exposées.
- Un risque multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g (50 mg/ jour sur 5 ans de traitement à 20 jour par mois), en faveur d'une relation dose-effet.
- Une forte utilisation hors AMM (dans des indications dermatologiques hors AMM mal identifiées)

L'étude du (GIS) EPI-PHARE menée en 2017-2018, confirme le sur-risque de méningiome chez les femmes exposées aux macroprogestatifs LUTENYL et LUTERAN. Elle met en évidence une augmentation importante du risque avec la dose utilisée, la durée du traitement et l'âge de la patiente. Ainsi, les femmes traitées plus de 6 mois par acétate de nomégestrol ou de chlormadinone sont exposées à un risque multiplié respectivement par 3,3 et 3,4 par rapport au risque de base, puis par 12,5 à partir d'une dose cumulée correspondant à 5 ans de traitement

pour l'acétate de nomégestrol et par 7 à partir d'une dose cumulée correspondant à 3,5 ans d'utilisation de l'acétate de chlormadinone (556).

2.5.4 Méningiomes multiples

Les méningiomes multiples « MMs » ou méningiomatose sont caractérisés par la présence d'au moins deux méningiomes sans signe de neurofibromatose associée. Dans la littérature, les méningiomes multiples dans le cadre de neurofibromatose NF2 sont souvent traités séparément.

Selon la littérature, les MMs représentent 1 à 9 % des méningiomes, globalement considérée à 5%, et ils prédominent à l'étage supra tentoriel. Selon Goutagny et al. (557) les MMs dans le cadre d'une neurofibromatose de type II sont fréquemment localisés sur la convexité et la faux (71,8 %) et moins souvent au niveau de la base du crâne (24,7%).

Les MMs possèdent une prépondérance épidémiologique féminine encore plus marquée, de l'ordre de 70-90% selon Huang et al (558).

Le mécanisme d'apparition des MMs n'est pas encore bien connu :

- Une première hypothèse suggère que ces tumeurs surviennent de façon indépendante.
- Alors qu'une autre hypothèse suggère la transformation unique d'un clone avec propagation secondaire par l'intermédiaire du liquide céphalorachidien et la constitution d'une méningiomatose monoclonale. (559-560)

Butti et al (561) analysent le profil histologique des méningiomes multiples vs solitaires sans trouver de différence significative. Supartoto (562) quant à lui note la plus grande expression de récepteur PR dans les MMs mutés NF2 (cf figure) et moindre de p53 et MIB-1 LI (563).

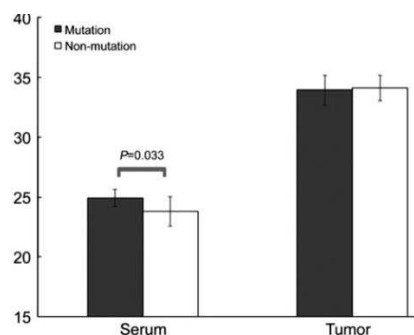


Figure 31 : ARNm PR dans les méningiomes muté NF2 vs non mutés d'après Supartoto (316)

Du fait du peu d'articles traitant du sujet et du nombre faible d'échantillons, il semble difficile pour le moment de se faire une idée sur le sujet d'une continuité ou discontinuité pathologique entre les deux présentations (méningiome solitaire et méningiomes multiples).

Le pronostic des MMs est bon, semblable aux méningiomes solitaires (en dehors de deux cas particuliers : les méningiomes radio induits et les méningiomes dans le cadre d'une neurofibromatose NF2 qui sont de moins bon pronostic)

2.6. Clinique

2.6.1. Généralités cliniques et thérapeutique symptomatique des tumeurs cérébrales

2.6.1.1 Généralités cliniques des tumeurs cérébrales

Nous resumons ici deux questions principales : quand penser à une tumeur cérébrale devant un trouble d'allure psychiatrique ? quand penser à l'imagerie en psychiatrie ? (D'après Seyve A et al (564)).

Dans le cadre de tumeurs cérébrales, le trouble psychiatrique n'est pas isolé et s'associe à des troubles neurologiques focaux dans la majorité des cas. Cependant, dans le cadre de notre sujet, le méningiome, la croissance est lente et par conséquent la seule présence de signes psychiatriques est possible dans environ 21% (565).

- En pratique clinique, il est recommandé de toujours rechercher des signes neurologiques devant :
 - Un trouble psychiatrique aigu ou subaigu.
 - Un 1^{er} trouble de l'humeur (dépressif) atypique (au sens neurologique)
 - Un 1^{er} trouble maniaque
 - Modifications cliniques (nouveaux symptômes, notamment changement de personnalité) chez un patient déjà connu.
 - Une confusion
 - Un 1^{er} épisode délirant

- Pour ce faire, un questionnaire simple et systématique existe (566).
 - Dans la pratique courante, le syndrome frontal peut être confondu avec un syndrome dépressif et conduire à une hospitalisation en psychiatrie. Dans le cadre d'un syndrome dépressif ou d'une apathie sévère, il est nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en cas de symptômes neurologiques associés, de façon systématique. Les atypicités (11 signes de drapeaux rouges) qui doivent faire discuter la réalisation d'une imagerie cérébrale devant un syndrome dépressif sont :
 - Début aigu
 - Anomalies neurologiques
 - Âge avancé du trouble thymique (absence d'ATCD thymique)
 - Absence de tristesse
 - Apragmatisme ou apathie sévère
 - Troubles du comportement
 - Comportement d'urination
 - Trouble du comportement alimentaire
 - Catatonie
 - Troubles cognitifs
 - Altération de l'état général

 - Les symptômes maniaques peuvent se manifester au cours des tumeurs cérébrales, particulièrement dans les tumeurs du lobe frontal droit en région orbito-frontale (cf 2.6.3). Devant tout 1^{er} épisode maniaque ou 1^{er} épisode délirant la réalisation d'une imagerie cérébrale doit être systématique.

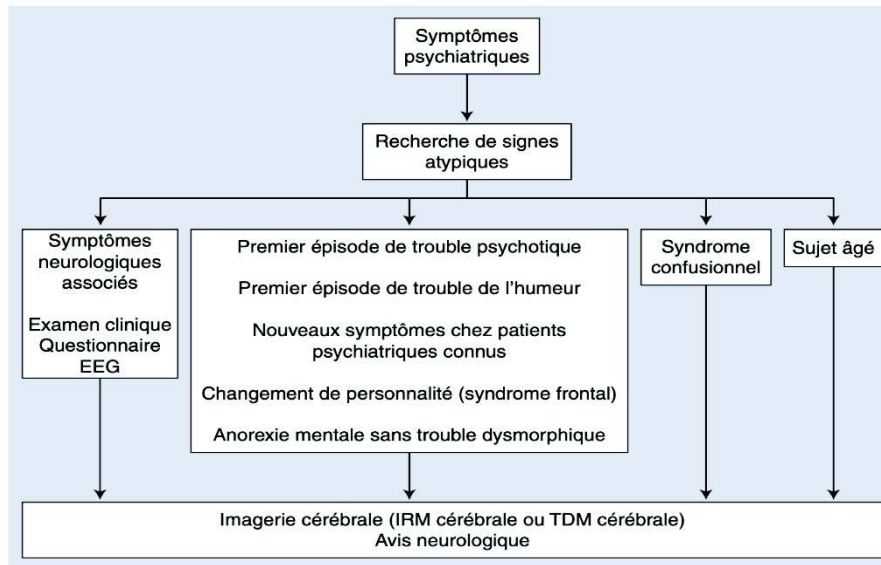


Figure 32 : Recommandations d'après Seyve (564)

2.6.1.2 Thérapeutique symptomatique découlant de la question épineuse des tumeurs cérébrales.

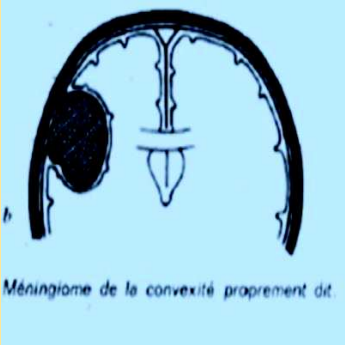
Il existe très peu d'articles à l'heure actuelle. Ils traitent des tumeurs cérébrales dans leur ensemble ou des gliomes, mais non du méningiome, à notre connaissance.

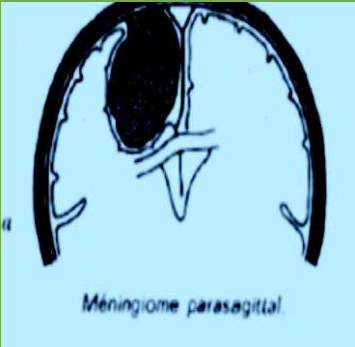
Episode dépressif caractérisé et tumeurs cerebrales : Rooney (567) n'a pas retrouvé assez d'études avec un assez haut niveau de preuve pour le choix spécifique d'un traitement antidépresseur particulier dans les tumeurs cérébrales. Du coup, il est proposé le choix classique d'un ISRS en 1ère intention. On veillera à deux éléments plus spécifiques des tumeurs cerebrales : le seuil épileptogène et une surveillance du risque d'hyponatrémie.

Manie et tumeurs cérébrales : les éléments à retenir sont la prévention d'un état maniaque lors de l'introduction de corticoïdes si HTIC, le risque d'épilepsie, la recommandation d'utiliser les antipsychotiques de 2ème génération et ceux abaissant le moins le seuil (par exemple ne pas utiliser la clozapine), et la possibilité d'utiliser les benzodiazepines si nécessité d'utilisation selon Boele et al (568) et Madhussodanan et al (569).

2.6.2. Clinique psychiatrique et neurologique des méningiomes (564)

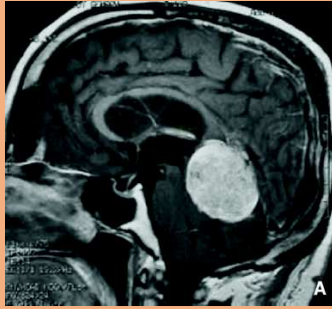
Méningiome de la convexité 15- 20%.	Région frontale	50 % symptômes psychiatriques - syndrome pseudo psychopathique ou orbito-frontal : irritabilité, labilité émotionnelle, trouble du jugement et conduites sociales - syndrome pseudo dépressif ou préfrontal dorsal : apathie, ralentissement psychomoteur
--	-----------------	---

 <p>Méningiome de la convexité proprement dit.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - dichotomie droite => apathie , gauche => desinhibition - syndrome pseudo démentiel par atteinte du CCA <p>50 % céphalées volontiers tenaces matinales ou nocturnes</p> <p>45 % crise comitiale, moins fréquent que dans la région rolandique</p> <ul style="list-style-type: none"> -généralisée 30% -focale 15%, épilepsie frontale pouvant être à l'origine de tableaux de psychose ou modification de personnalité <p>Rarement des troubles phasiques, en cas de volume important</p>
	<p>Région temporale</p>	<p>60% céphalées</p> <p>45 % symptômes psychiatriques</p> <p>30% troubles phasiques</p> <p>30% troubles moteurs : hémiparesie brachiofaciale ou troubles sensitifs discrets témoignant d'une souffrance rolandique</p> <p>10% hémianopsie latérale homonyme, si compression ou oedeme posterieur</p> <p>Crise comotiale</p> <p>Attention aux pseudos attaques de panique lors de crises partielles temporales internes : chaleur retro pharyngée ascendante, sensation de déjà vu, sensation de mort imminente non présente</p>
	<p>Zone juxta rolandique, pariétale</p>	<p>Souvent région « bruyante » du fait du caractère hautement fonctionnel</p>

		<p>(diagnostic avec délai inférieur à un an dans 41%)</p> <p>> 50% crises comitiales avec hallucinations sensitives en lien avec une crise partielle</p> <p>45% troubles moteurs et sensitifs (troubles gnosiques, praxiques, syndrome de visuospatiaux, acalculie, syndrome de Balint)</p> <p>12% troubles phasiques</p> <p>8% HTIC</p> <p>6% signes frontaux</p> <p>2% hémianopsie</p>
	Région occipitale	<p>Hémianopsie latérale homonyme constante</p> <p>60 % troubles moteurs ou sensitifs</p> <p>40 % troubles psychiatriques</p> <p>40 % céphalées</p> <p>20% crises comitiales</p>
<p>Méningiomes parasagittaux et de la faux</p> <p>26-35%</p>  <p>Méningiome parasagittal.</p>	<p>10 % Méningiome de la faux</p> <p>16,8–25,6% Méningiomes parasagittaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antérieur 37% - Moyen 52% - Postérieur 11% 	<p>Antérieur : symptômes identiques aux méningiomes de la convexité frontale. La faible largeur de la faux favorise le développement bilatéral</p> <p>Moyen : symptômes identiques aux méningiomes juxta-rolandiques à la différence que la comitialité (volontiers de type Bravais – Jacksonienne) précède en général le déficit moteur. La faux étant plus large à cet endroit, le développement est principalement unilatéral</p>

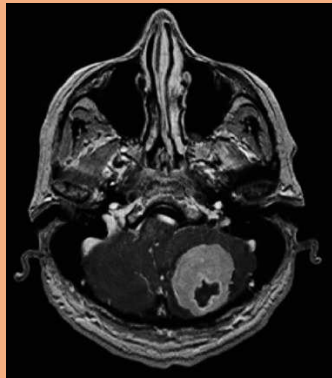
 <p>Méningiome de la faux.</p>		Postérieur => symptômes voisins des méningiomes occipitaux à ceci près que l'hémianopsie latérale homonyme est plus précoce et plus complète par compression directe du sillon calcarin.
Méningiome supratentorial de la base du crane 30%	Etage antérieur 10% Méningiome ethmoidaux ou « olfactifs » Méningiome jugum sphenoidal Méningiome du tubercule de la selle Méningiome diaphragme sellaire 20% Etage moyen 20% Méningiome clinoidien ou sphenoidal interne Méningiome pterique ou sphenoidal externe	<ul style="list-style-type: none"> - Anosmie complète ou unilatérale - Symptômes frontaux - BAV - Deficit champ visuel - Hemianopsie bitemporale - Hemianopsie temporale - BAV unilatérale ou bilatérale - Syndrome endocrinien - Cephalées - Crises comitiales
Méningiome de la tente et infratentorial 10% - < 20%	Méningiomes de la tente du cervelet 3-5%	

Méningiome de la tente à développement infratentorial



- Céphalées > 50%
- Syndrome cérébelleux 2/3
- Syndrome vestibulaire / cochleovestibulaire > 50%
- Nerfs crâniens : dyesthésies faciales, paralysie faciale rare, anesthésie cornéenne

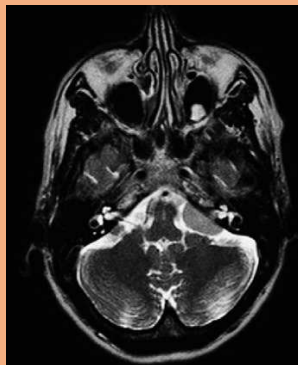
Méningiome de la convexité cérébelleuse 1,5%



- Nerfs crâniens 30% mais souvent incidieux : hypoesthésie face, hypoacousie unilatérale, vertiges
- Céphalées occipitales

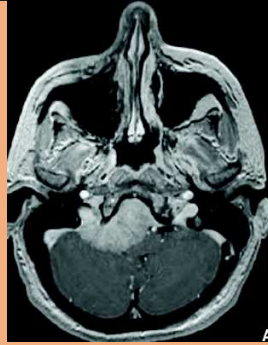
Méningiomes de la fosse cérébrale postérieure : 8-10%

Méningiomes pétreux (face endocranienne du rocher, os temporal)

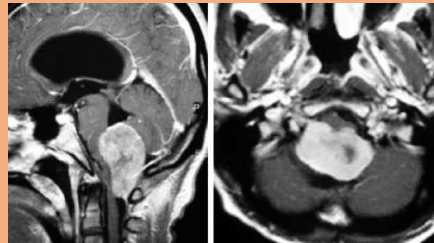


- Très fréquentes atteintes des nerfs crâniens >2/3 : trijumeau (V) 2/3, vestibulaire 3/4, cochléaire 2/3, PFP, nerfs mixtes autres (Abducens (VI), Hypoglosse (XII), Glossopharyngien (IX))

Méningiomes clivaux (3-10% des méningiomes de la fosse postérieure)



Méningiome du foramen magnum



Méningiome du foramen jugulaire 0,7 % (4,3 % des méningiomes postérieure)

- Très fréquentes atteintes des nerfs crâniens : trijumeaux (V), PF 50%, névralgie VII, nerfs mixtes 2/3
- Syndrome cérébelleux 70%
- Céphalées en fonction du volume mais très fréquentes
- Atteintes des voies cortico-spinales : déficit moteur 15-57%, 15-20% déficit sensitif

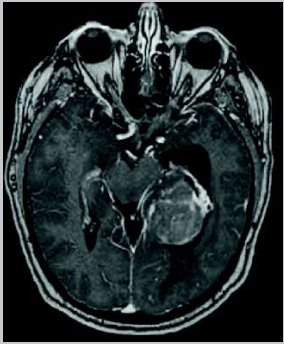
- Aggressif, extension souvent en plaque pouvant atteindre la carotide et veine jugulaire
Syndrome de Vernet : IX + X + XI
- Syndrome Jackson : X+ XI+XII
- Syndrome Collet-Sicard : IX +X+XI+XII
- Syndrome de Villaret : IX + X+XI+XII+ sympathique

Méningiome sans attache durale
1-2%

Méningiomes ectopiques : rarissimes
Méningiomes du nerf optique 1-2%

Méningiomes intraventriculaires 0,7-2% (ventricule latéral > III > IV)

- BAV progressive unilatérale indolore
- Exophtalmie
- FO : oedème et pâleur papillaire
- Céphalées

		<ul style="list-style-type: none"> - Troubles cognitifs 30% - Déficit moteur - Déficit visuel avec hémianopsie latérale homonyme - Aphasie 15% - Rarement hypertension intracrânienne idiopathique
--	---	---

Plus particulièrement concernant les symptômes psychiatriques, Gupta et al (565) retrouvent que 21% des tumeurs cérébrales s'expriment par des symptômes psychiatriques en l'absence de signes neurologiques. Fait intéressant dans cette même étude : 91 % des tumeurs sélectionnées sur dossier étaient des méningiomes

Lampl et al (570) retrouvent une symptomatologie psychiatrique dans 44 % des méningiomes de la convexité, et 0 % des méningiomes de la base du crâne.

2.6.3 Focus sur la question des méningiomes frontaux et de leurs manifestations psychiatriques

2.6.3.1. Rappel anatomique et fonctionnel du cortex préfrontal

Selon les travaux de Luria, le lobe frontal est un espace tampon permettant la délibération mentale et régulant le comportement volontaire. En l'absence de lobe frontal, l'homme serait sous dépendance totale de son environnement et un "automate". En clinique cela se traduit par les automatismes, les persévérations, l'appauvrissement créatif, et la perte de contrôle inhibiteur (désinhibition) ou activateur (apathie).



Figure 33 : issue d'une présentation du Pr Richard Levy

Comme nous le rappelle Finger dans son livre (571), c'est à Jacobsen en 1935 que l'on doit le terme de *préfrontal* pour désigner la zone du lobe frontal riche en couche IV granulaire (cellules étoilées et pyramidales), en opposition des aires motrices et prémotrices agranulaires. Il se compose de :

- cortex *dorsolatéral* (BA 8,9,46)
- cortex *ventro latéral* (BA 44,45,47)
- cortex *ventro médial* (BA 47) et *cingulaire antérieur* (BA 24,32)
- cortex *frontal inférieur* ou *cortex orbitofrontal* (BA 10,11,12)

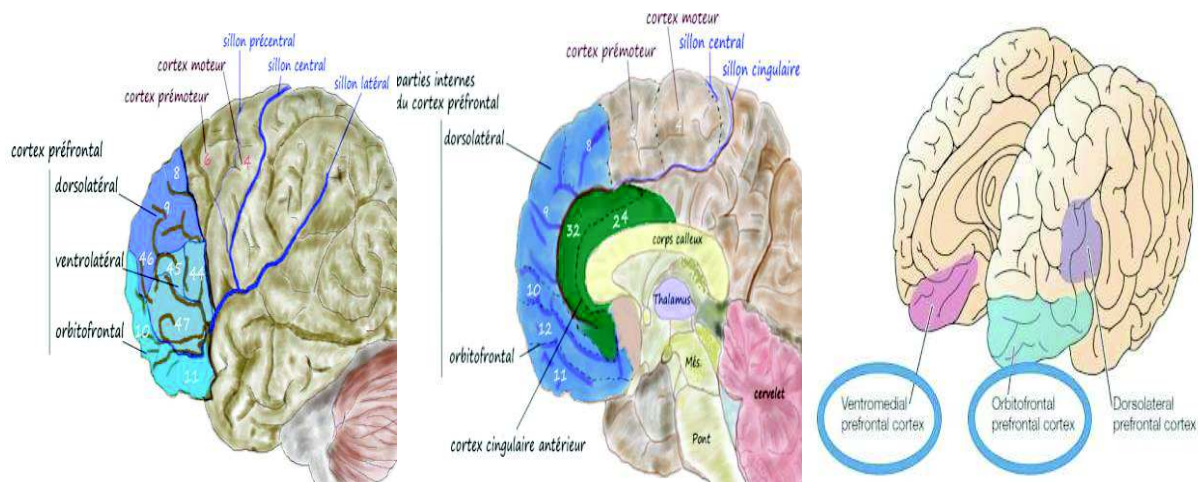


Figure 34: cortex pré-frontal issu d'internet

CPF - aires de Brodmann												
8	9	46	44	45	47 latéral	47 orbital	11	12	10	24	32	
Dorso-latéral						Orbito-frontal, ventro-médian, basal, orbital	Orbito-frontal	Fronto-polaire, rostral	Cingulaire antérieur			

Figure 35 : topographie des aires de Broadman issu d'internet

2.6.3.2. Approche lésionnelle : syndrome frontal inhibé ou pseudo dépressif et un syndrome frontal pseudo psychopatique

Les modifications comportementales apparaissant à la suite d'une atteinte frontale ont été regroupées en deux grandes classes en fonction de leur tonalité émotionnelle. Ainsi, Blumer D et Benson DF dans leur livre en 1975 (572) distinguent : un syndrome frontal inhibé ou pseudo dépressif, et un syndrome frontal pseudo psychopatique.

Syndrome de pseudo-dépression (dorso-latéral)

- apathie générale
- adynamie frontale
- ralentissement idéatoire
- inertie exécutive
- perte de motivation
- retrait social

Syndrome d de pseudo-psychopathie (orbito-frontal)

- comportements extravertis, inadéquats, puérils
- altération du jugement
- prise de décisions inappropriées

Le syndrome frontal est un syndrome psycho comportemental (A) et cognitif (B) de fonctions d'un haut niveau (raisonnement, langage, mémoire de travail, fonctions exécutives, mais aussi la régulation des émotions), résultant d'une lésion du lobe préfrontal sans en préciser l'étiologie.

Si pour l'explication de cette partie neurologique nous tenons à cette dichotomie, il faut néanmoins souligner le fait que ces deux types de troubles sont rarement rencontrés en clinique courante sous leur forme pure, isolée et rarement constante dans le temps.

- Comme observé par Hecaen, un tableau mixte peut réunir de façon épisodique des symptômes pseudo dépressifs et des symptômes pseudo maniaques pouvant par extension faire penser à un trouble bipolaire.
- Il est également important de rappeler que si les troubles psychocomportementaux accompagnant les altérations cognitives peuvent être flagrants, notamment en phase aigue, leur intensité peut par la suite diminuer. Dans certains cas, les troubles cognitifs peuvent être les seules manifestations du dysfonctionnement frontal comme nous le rappellent Septien et al (573).

2.6.3.2.1 Syndrome frontal inhibé ou pseudo dépression

2.6.3.2.1.1 Par lésion directe préfrontale

Il comprend la combinaison d'un émoussement affectif (athymie) ou une indifférence affective, avec la "belle insouciance" (apathie), d'aspontanéité ou perte d'initiative ou réduction de la planification (apragmatisme français, aboulia anglaise), et d'une perte de volonté (aboulie ou avolie française, avolia anglaise). Il faut noter au passage la grande confusion entre le terme anglais « aboulia » qui est en réalité l'apragmatisme, et l'avolie qui est l'aboulie française.

Ces différents symptômes ont pu être décrits lors de tumeurs frontales, lors de traumatismes crâniens, lors de lobectomies sur épilepsies et plus récemment par Robinson et al (574) et par Starkstein et al (575) au cours de lésions vasculaires d'AVC.

Selon Blumer et Benson (572), ce profil comportemental peut faire évoquer une dépression majeure mais c'est l'apathie (donc l'émoussement affectif) et l'alexithymie qui prédominent par l'absence de sentiment de tristesse (hypothymie), ou de désespoir, de réaction de catastrophe et d'idées suicidaires (hyperthymie douloureuse), qui fait évoquer le diagnostic de pseudo dépression (proche des dépressions vasculaires d'Alexopoulos en somme). Blumer et Benson attribuent ce tableau à une lésion du préfrontal en face latérale ou une lésion dans le préfrontal dorso latéral.

2.6.3.2.1.2 Par lésion sous corticale et court-circuitage fonctionnel pré frontal

Laplane et Dubois et al 1984 désignent le syndrome d'akinésie psychique chez 3 patients ayant des calcifications au niveau du globus pallidum (partie interne du noyau lenticulaire) et présentant une grave réduction, un grand ralentissement de la pensée, de la motivation (avolie, aboulie française) un émoussement de l'humeur et du comportement (apathie), cette apathie pouvant être réversible par un stimulus externe fort "le patient étant capable pour compenser l'absence de stimuli internes", sans pour autant présenter d'akinésie motrice (contrairement au parkinsonisme). Les auteurs utilisent le modèle du parkinsonisme pour suggérer que les lésions responsables prédominent à l'étage sous-cortical au niveau des ganglions de la base et en effet sur ces 3 patients initiaux ils notent la présence de lésions au scanner.

Trois ans plus tard, les mêmes auteurs (576) désignent le même regroupement sous le nom *syndrome de perte d'auto-activation psychique ou PAAP*, traduisant la volonté par les auteurs d'appuyer la clinique sur la réversibilité de la réduction comportementale lors d'une stimulation externe puisque l'hétéro-activation est préservée. Les auteurs insistent sur la présence d'un vide mental et une indifférence affective plutôt que la tristesse.

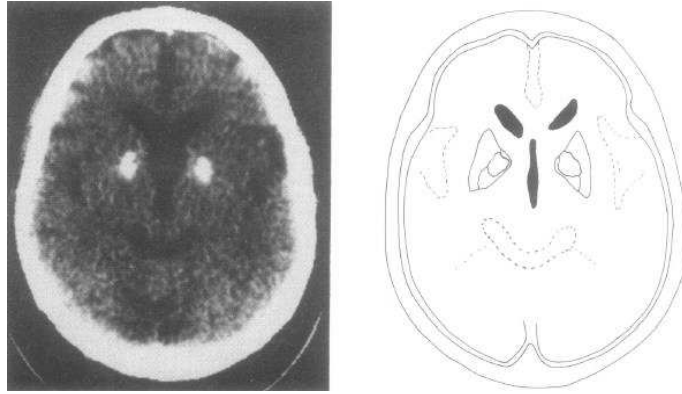


Figure 36 : Scanner cérébral axial du Patient 3 de l'étude Laplane et al en 1988 (576) montrant deux Hyperdensités spontanées correspondant à des calcifications bilatérales des noyaux lenticulaires responsable du syndrome PAAP

Habib et al 1988 (577) désignent un tableau similaire sous le terme de *syndrome d'athymhormie* chez des patients atteints de lésions vasculaires au niveau du globus pallidum interne et externe (partie interne du noyau lenticulaire) et du noyau thalamique dorso-médial, présentant un émoussement affectif (athymie) et une perte d'élan (ahormie). Ce deuxième auteur suggère le rôle du circuit cortico - sous cortical (plus spécifiquement) limbique ou circuits striato- - thalamo- corticaux (préfrontal).

Suite au travail de synthèse entrepris par Levy, Dubois et Czernecki (578-579) dans les années 2005- 2006 proposent un modèle explicatif de l'apathie (défini comme la baisse du comportement (activateur) dirigé vers un objectif) et de ses voies ou boucles cortico sous corticales. Ceux ci proposent au final 3 voies et formes d'apathie :

- l'apathie émotionnelle ou affective ou voie limbique
- l'apathie cognitive ou voie cognitive
- l'apathie motivationnelle ou voie d'auto activation

Un cas clinique rencontré en psychiatrie de liaison illustre ces données.

Un patient de 65 ans, sans aucun antécédent psychiatrique, était adressé par son médecin traitant en hospitalisation pour une symptomatologie dépressive. Au premier plan, le tableau d'aboulie et d'apathie était majeur, associant une réduction sévère des activités spontanées, jusqu'à un arrêt de l'alimentation. La particularité de ce patient était que cette symptomatologie était sensible à l'invigoration et régressait sous l'effet d'une stimulation induite par une tierce personne. Sur le plan de la pensée et de la thymie, le patient présentait un vide mental avec anidémisme et une absence de projection dans le futur sans stimulation initiale. Cette symptomatologie n'était accompagnée d'aucune angoisse ni souffrance (pas d'hyperthymie douloureuse). Une monothérapie par Paroxétine 40 mg/j pendant 3 mois avant l'hospitalisation s'était révélée peu efficace. Les capacités intellectuelles étaient préservées, le patient répondant après stimulation là encore. Nous n'avons pas noté d'activités pseudo compulsive motrice, ni de persévération verbale.

L'épouse du patient décrivait une modification nette de la personnalité, associée à une réduction majeure des activités de loisirs (nombreuses auparavant), et une période d'apragmatisme d'installation très progressive depuis 2 ans, sans trouble cognitif associé.

Un scanner réalisé devant l'inefficacité du traitement antidépresseur, retrouva un volumineux méningiome de la base du crâne.

Cette présentation clinique atypique nous fit évoquer une symptomatologie de Perte d'Auto-Activation Psychique dont le méningiome pouvait être responsable.

Ce patient illustre la difficulté du diagnostic différentiel de syndrome frontal pseudo dépressif et la possibilité de dysfonction frontale par “court-circuitage” sous cortical d’origine lésionnelle.



2.6.3.2.2 Syndrome frontal pseudo psychopathique ou pseudo manie

2.6.3.2.2.1 Par lésion directe préfrontale

La première description médicale connue de syndrome frontal psychopathique revient au Dr Harlow qui décrit le cas Phineas Gage, contremaître de chemin de fer ayant subi un traumatisme facial à la suite d’une explosion ayant projeté une barre de fer dans le lobe préfrontal gauche et droit (avec atteinte plus importante gauche > droite). Dans les suites de sa maladie, Gage présenta une importante modification de la personnalité (Considéré comme “sérieux, attentionné, sociable, responsable => irrévérencieux et capricieux, semblait ignorer les conduites sociales, accompagnés d’impulsivité et de puérilité, avait perdu le sens des responsabilités, Gage n’était plus Gage “). Dr Harlow postulait alors : qu’il y avait peut-être une structure dans le cerveau humain dédié à la planification et l’exécution du comportement socialement approprié. C’est d’ailleurs la perte des responsabilités et du respect des conventions sociales et des règles morales qui a conduit Blumer et Benson (572) à parler de syndrome frontal pseudo psychopathique par opposition au syndrome frontal pseudo dépressif. Benson attribue ce tableau à une lésion du préfrontal en face ventral au niveau du cortex orbital.

Plus récemment, Antonio R Damasio dans une étude (580) a pu reconstruire les lésions bilatérales de Gage. Les lésions comprennent des atteintes du préfrontal gauche > droit et principalement au niveau du cortex orbitaire (BA 11-12) du CCA ventral (BA 24) ainsi que du cortex prémoteur / associatif (BA 8), cortex préfrontal antérieur (BA 10), cortex cingulaire antérieur dorsal (BA32), sans pour autant d’atteinte du cortex préfrontal dorsal (BA9).

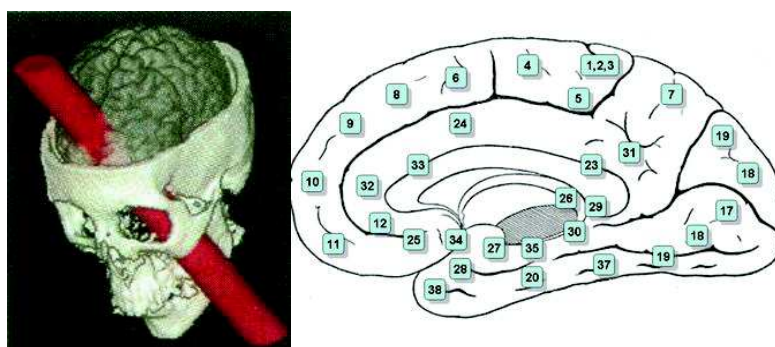


Figure 37 : Modélisation des lésions du cas Gage selon l’étude (580).

Eslinger et al (581) vont par la suite présenter le cas célèbre d'EVR, patient de 35 ans chef comptable, atteint d'un volumineux méningiome orbitofrontal bilatéral opéré et qui présente lui aussi un syndrome frontal pseudo psychopathique relativement proche de Gage. Ce patient avait des atteintes du cortex orbitofrontal (BA 11 et 12) et cortex ventro latéral (BA 44,45,47) et du cortex ventro médial (BA 47), mais aucune du cortex dorsolatéral (BA 8,9)

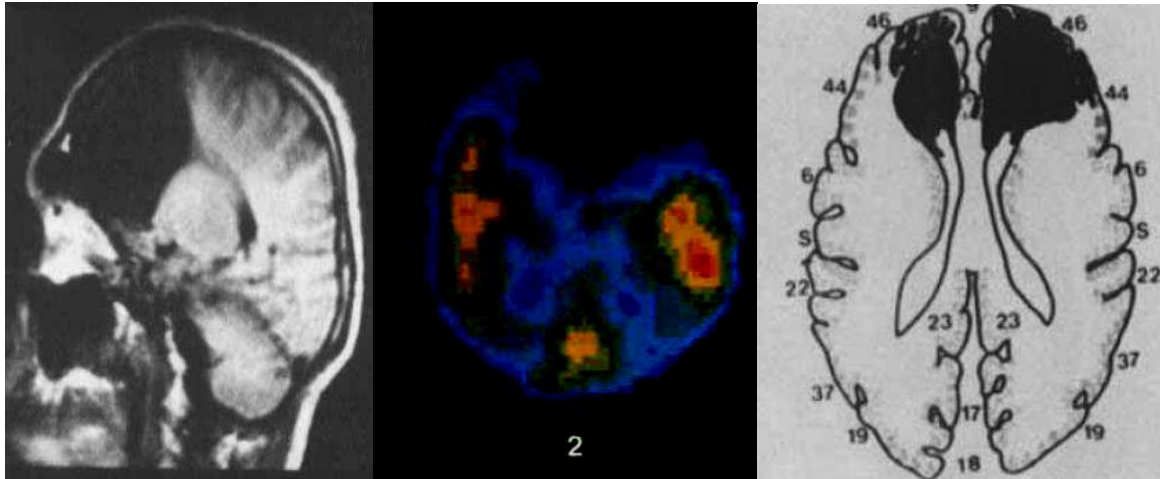


Figure 38 : IRMc, Spect et figure du cas EVR du de l'étude Eslinger et al (581)

Damasio note également dans cette étude l'importance de l'émotion sur la prise de décision. En effet, EVR était devenu incapable de planifier ses activités, s'attardant inutilement sur des activités secondaires, incapable de faire des choix élémentaires comme un choix de plats dans un restaurant, et incapable de tirer des enseignements des décisions anciennes matérialisées par le Gambling task (ou test du poker). Outre le cas d'EVR, Damasio examine une dizaine d'autres patients porteurs de lésions orbitofrontales associant déficience de prise de décision et d'un affaiblissement de la capacité à ressentir les émotions, ce qui le poussa à développer une théorie novatrice : *la théorie des marqueurs somatiques* (dont il en fait d'ailleurs allusion dans le livre « l'erreur de Descartes »). EVR était incapable d'activer ses "marqueurs somatiques", états du corps correspondant à des sensations agréables positives ou désagréables négatives par des paramètres viscéraux (rythme cardiaque, sudation, sensation de douleurs...). Ces marqueurs somatiques seraient des sortes de guides automatiques et immédiats nous poussant vers un choix aux conséquences bénéfiques. Pour ce faire, sur le plan neurologique, le préfrontal orbito frontal a des étroites connexions avec le couple hippocampe- amygdale faisant partie du système limbique, l'hippocampe et l'amygdale intervenant dans la formation des souvenirs et l'amygdale attachant en plus la connotation émotionnelle du souvenir. Ainsi les patients ayant des lésions orbito frontales deviennent incapables d'associer l'expérience sociale à l'état somatique correspondant, ce qui expliquerait des conduites socialement incohérentes. Avec cette théorisation très intéressante, l'émotion loin d'être le fardeau de la raison, devient l'auxiliaire de la raison. Elle sera d'ailleurs reprise par de nombreux auteurs comme Bechara (376), l'hypothèse d'une insensibilité aux punitions étant infirmée selon l'auteur par le constat que les patients frontaux évitent dans un premier temps le tas qui a occasionné une forte pénalité, l'hypothèse la plus probable étant que les frontaux ont perdu le processus d'élaboration des marqueurs somatiques permettant de faire des prévisions automatiques sur la valeur positive ou négative.

Malloy (582) décrit un sous type de syndrome psychopathique, le syndrome frontal médio orbitaire dans lequel prédominent les changements de personnalité (désinhibition sexuelle, jovialité, désinhibition verbale, perte de sens de responsabilités, instabilité de l'humeur) et qui

serait également caractérisé par la présence d'anosmie, de troubles mnésiques avec confabulation, et une perte d'inhibition au GO NO GO.

Meyers et al en 1992 (583) suggèrent qu'une lésion corticale orbito-frontale gauche isolée peut suffire à entraîner "une personnalité antisociale".

Nous voyons par ces exemples divers, dans la littérature, que les comportements pseudo psychopathiques sont donc fréquemment observés lors de lésions frontales orbitaires.

Une majorité d'études traite de lésions bilatérales mais également en cas de lésion mono-latérale gauche comme dans l'étude précédente de Meyers.

2.6.3.2.2.1 Par court-circuitage préfrontal, pseudo manie sous corticale

Shulman et al (584) semble synthétiser les données (neurologique/gériatrique/ psychiatrique) concernant la survenue d'épisodes maniaques sous corticaux secondaires à des lésions des noyaux thalamiques et caudés droits.

2.6.3.2.3. La question de la latéralisation dans cette approche.

Nous allons maintenant tenter de répondre à la question : existe-t-il des différences de réactions émotionnelles en fonction des lésions de l'hémisphère droit et gauche ?

Goldstein en 1939 a probablement été le premier à remarquer l'incidence des réactions catastrophiques (C.R.) parmi les patients atteints de lésions cérébrales, tandis que Hecaen, Ajuriaguerra, Massonet (1951), Denny-Brown, Meyer et Horenstein (1952) ont indiqué la présence de réactions d'indifférence (I.R.), plus ou moins associées à des blagues puérides ou des minimisations des sujets affectés par des lésions de l'hémisphère mineur.

Toutefois, ces observations n'ont fait l'objet d'aucune étude systématique jusqu'en 1972, Hecaen (1962) disait d'ailleurs à la conférence de Baltimore en 1962 "quand il y a une perturbation des activités de synthèse (telles que les troubles de la personnalité dérivés de lésions) aucune différence ne peut être trouvée entre les lésions gauche et droite"

Gainotti en 1972 (585) examine 160 patients atteints d'AVC (80 droits versus 80 gauches) et arrive à la conclusion que l'incidence des réactions catastrophiques s'est avérée significativement plus élevée dans les lésions gauches et principalement parmi les aphasiques, tandis que les réactions d'indifférence prévalent le groupe avec des lésions droites.

Pattern of emotional behavior			Left-sided lesions	Right-sided lesions	chi ²	p
Catastrophic reactions	Anxiety reactions	+	25	10	7.15	< .01
		-	55	70		
	Tears	+	18	7	4.75	< .05
		-	62	73		
	Aggressive behav.	+	11	8	1	n.s.
		-	69	72		
	Swears	+	28	10	10.25	< .005
		-	52	70		
Displacement	+	5	2	1	n.s.	
	-	75	78			
Refusal	+	19	8	4.45	< .05	
	-	61	72			
Renouncement	+	23	10	5.50	< .02	
	-	57	70			
Compensat. boasting	+	7	4	1	n.s.	
	-	73	76			
Depressive mood	Discouragement	+	13	7	1.41	n.s.
		-	67	73		
	Antic. of incapacity	+	8	5	1	n.s.
		-	72	75		
	Declar. of incapacity	+	46	35	3.01	n.s.
		-	34	45		
Rationalization	+	34	26	3.05	n.s.	
	-	46	54			
Valorization of past	+	4	3	1	n.s.	
	-	76	77			
Indifference reactions	Indifference	+	9	24	7.48	< .01
		-	71	56		
	Jokes	+	10	32	14.25	< .001
		-	70	48		
	Anosognosia	+	5	16	5.50	< .02
	-	75	64			
Minimization	+	3	12	4.65	< .05	
	-	77	68			
Other reactions	Confabulations	+	1	5	1.65	n.s.
		-	79	75		
	Delusions	+	0	4	2.40	n.s.
	-	80	76			
Hate for limbs	+	0	6	4.05	n.s.	
	-	80	74			

Figure 39 : Résultats issus de l'études de Gainotti (585)

Ces résultats semblent repris par Robinson et al 1988, constatés dans un échantillon de patients ayant eu un AVC. Il trouve que les “manies post AVC” sont beaucoup plus généralement associées à des lésions de l'hémisphère droit et principalement impliquant le cortex baso temporal ou orbitofrontal droit ou les noyaux thalamiques ou caudés droits (ces régions font toutes partie du système limbique ou sont étroitement liées à lui) et que les “dépressions post AVC” étaient plus souvent associées à des lésions de l'hémisphère gauche. La question étant de savoir s'il s'agit de réelle manifestation psychiatrique ou de manifestation neurologique post AVC encore une fois.

Galland et al (586) notent que la dépression serait plus fréquente lors de lésion du lobe frontal de l'hémisphère gauche.

Le Professeur Davidson et al (587) développent quant à eux l'hypothèse relativement proche que le frontal gauche interviendrait davantage dans les processus d'approche comme la motivation et la curiosité par opposition aux émotions d'évitement comme l'anxiété ou le dégoût qui impliqueraient davantage la région antérieure droite.

Cependant, il faut noter que l'ensemble de ces études ont pu être contredites par d'autres : Flor suggère que la tristesse, l'anxiété et la dépression se rencontrent plus volontairement dans les lésions fronto-temporales de l'hémisphère droit, tandis que la manie, l'euphorie et la colère plus dans les lésions fronto-temporales de l'hémisphère gauche.

- Roos et al retrouvent des dépressions par lésion frontale droite.
- Pour Folstein et al (588) 1977 et Sinyor et al (589) 1986, ces résultats sont discutés puisque leurs études ne retrouvent pas de différence significative entre la fréquence de dépression post AVC et la localisation de la lésion droite ou gauche. Ces études n'ont étudié que les réactions de « dépression » mais pas celle de « manie ».

Il faut aussi noter les limites principales que nous relevons :

- La majeure partie des études traite également d'un nombre très restreint de patients (environ une dizaine), mise à part peut être celle Gainotti en 1972 (585) faite sur 160 patients.
- Une autre remarque concerne la dénomination et les méthodes d'évaluation des signes cliniques étudiés ou des syndromes. Les vieux auteurs parlent de réactions catastrophiques ou d'indifférences ; les psychiatres de pseudo manie, manie secondaire, pseudo dépression, dépression secondaire ; les gériatres le plus souvent de dépression, de manie ; les neurologues les plus souvent en terme purement clinique (apathie du Professeur Levy).

Enfin, peu d'études traitent spécifiquement du méningiome et nous utilisons des données principalement en lien avec des lésions vasculaires. Nous en déduisons qu'il pourrait en être de même, mais cela reste incertain.

2.6.4 Défenses maniaques activées par l'émergence d'une maladie grave

Pour donner un exemple cinématographique correspondant à cette partie psychologique, nous évoquons le film « *Deux jours à tuer* » dans lequel l'acteur principal joue un père de famille atteint d'un cancer et qui va saboter tout ce qu'il a construit durant sa vie. Une lecture psychiatrique de ce film peut correspondre à la notion de la défenses maniaques chez des patients atteint de maladie grave (cancer) et par extension à notre sujet du méningiome.

Si l'on reprend succinctement le concept de défense défini par Freud en 1926, nous notons qu'il la concevait comme une fonction psychique, désignant ainsi toutes les techniques dont le Moi se servait pour affronter les conflits, et ainsi se protéger contre les pulsions qui restent ainsi sous son contrôle.

A la question : comment se défend le Moi devant l'angoisse de mort ?

Ses successeurs, Karl Abraham (1924) et Mélanie Klein (1934) (590), introduisent les concepts de défense maniaque ; de position maniaque ; s'intéressant à l'enfant, puis à l'adulte.

Le Moi pour se sauvegarder, se replie sur son monde interne, avec un sentiment de toute puissance, de survalorisation narcissique, qui lui permet d'affronter la perspective de mourir en gardant la tête haute et en triomphant des contraintes.

Ces concepts ont eu, bien sûr, un grand retentissement en pédopsychiatrie, mais ont été aussi appliqués au vieillissement. Pour J Guillaumin (1982) (591) : Le Moi ne peut consentir à sa perte et utilise des mécanismes de défense pour protéger son narcissisme, sinon il sombre dans la mélancolie.

H Bianchi (1989) pense qu'il y a un clivage du Moi avec le vieillissement, entre une partie qui accepte de mourir et une partie qui est immortelle et refuse de mourir. Cette défense, par clivage du Moi, s'apparente aux défenses maniaques permettant au Moi de se confondre avec son immortalité dans la toute-puissance et le prévenant ainsi, que la dépression.

Enfin, citons D Winnicott (1935) décrivant la défense maniaque comme « une chute vers le haut », introduisant le qualificatif de ascensif, pris comme antonyme de dépressif, illustrant la légèreté méprisante, le défi à la pesanteur, le déni des angoisses de mort, qui caractérisent pour lui des défenses contre la position dépressive.

Ainsi, dans une perspective psychopathologique, notons que pour certains psychanalystes, la rencontre avec la vieillesse (et l'angoisse de mort), et la rencontre avec une tumeur cérébrale (l'angoisse de perte de fonctions et l'angoisse de mort), peuvent induire des mécanismes de défense, dont la clinique s'apparente à un accès maniaque ou hypomaniaque, sans être intégrable stricto sensu à une maladie bipolaire.

Dans une perspective plus actuelle, d'autres auteurs (Pr Clément JP, Cloninger), ont tenté de modéliser les contenants de personnalité, dans leur rapport avec un handicap et la négociation de celui-ci.

Pour eux, les personnalités dans le contrôle, l'emprise, la volonté de gagner leur vie, de ne rien devoir à personne (personnalité paranoïaque, personnalité narcissique, personnalité obsessionnelle), seraient les plus à risque, ou les moins adaptables, face à des événements mettant en cause l'intégrité de leur personne, leur contrôle sur l'environnement. Elles activeraient préférentiellement des défenses maniaques.

2.7 Conséquences et morbidité

2.7.1. Survie

Il est difficile à l'heure actuelle de synthétiser l'ensemble des données épidémiologiques des survies, tant les protocoles thérapeutiques diffèrent d'un lieu d'exercice à un autre. Peu de consensus existe à l'heure actuelle. Nous avons fait le choix de présenter sous forme de tableau 3 études pour des grades différents et des prises en charges différentes.

Etudes, Caractéristiques	Survie Grades II	Survie Grades III
Nanda A et al (592) (étude américaine rétrospective, 59 cas, Grade II)	3ans : 70% 5ans : 30% 10ans : 22%	
Durand et al (593) (étude française, rétrospectif, 199 cas grade II (166) -III (33))	5 ans : 78,4% 10 ans : 53,3%	5 ans : 44% 10 ans : 14,2 %
Rosenberg et al (594) (étude retrospective 13 patients grade III)		5 ans : 47.2% 8 ans : 12.2% Survie mediane : 3,4 ans

2.7.2. Récidives :

Une des complications des méningiomes est la récurrence après exérèse chirurgicale. Cette récurrence dépend principalement de trois facteurs principaux :

- En premier lieu : la classification de Simpson (cf tableau ci-dessous, 595) mesurant la qualité de l'exérèse et qui apparaît clairement comme le meilleur indicateur prédictif de récurrence dans l'ensemble de la littérature. (596-597)
- En deuxième lieu : son grade histologique puisque le risque de récurrence est croissant selon le grade. Nakasu et al (598) retrouvent par exemple une récurrence dans 3% de ses grades I, 38% de ses grades II et 78% de ses grades III, chiffres retrouvés par Palma et al (599) pour les grades II et III à hauteur de 35% et 52% pour les méningiomes grade II et 80% et 84% pour les grades III à respectivement 3ans et 5ans.
- En troisième lieu : sa localisation et « l'aisance chirurgicale en découlant ». Kamitani et al (600) notant que 96 % des résections complètes dans les méningiomes de la convexité seront suivis de 3% de récurrence à 5 ans. Pour des méningiomes parasellaires seulement 58% de résection complète donneront lieu à 19% de récurrence. Pour les méningiomes de l'arête sphénoïdale, la résection complète ne représente que 28% des cas, la récurrence quant à elle sera de l'ordre de 34% à 5ans.
- Citons également : la taille de l'œdème péri-tumoral en radiologie. La possibilité d'invasion parenchymateuse cérébrale augmente d'environ 20% pour chaque centimètre d'œdème. Par ailleurs, l'étendue de l'œdème est significativement corrélée à l'agressivité tumorale et à un taux élevé de MIB-1(601).
- D'autres marqueurs biologiques comme l'index mitotique, le BUdr sont également des facteurs prédictifs de rechute précieuse (602).

	Classification de Simpson 1957 (595)	Récurrence à 5ans
Grade I	Exérèse macroscopiquement complète de la tumeur et de son insertion durale, et éventuellement de l'envahissement osseux	9%
Grade II	Exérèse macroscopiquement complète de la tumeur mais simple coagulation de l'insertion méningée	19%
Grade III	Exérèse complète de la lésion sous durale, sans résection ou coagulation de son attache, sans ablation de son éventuelle extension (intra sinusale ou intra osseuse)	29%
Grade IV	Exérèse tumorale incomplète	44%
Grade V	Simple biopsie	

2.7.3. Rupture du méningiome

Selon Pressman et al (603) le taux d'hémorragie des méningiomes est rare et est estimé entre 0,5% et 2,4 %. Le taux de mortalité de ces hémorragies varie entre 28 et 50 %. Les facteurs principaux de rupture hémorragique déjà connus sont : âge > 70 ans et < 30 ans, localisation intraventriculaire ou à la convexité, l'histopathologie maligne ou fibreuse ou angioblastique, la présence d'hypertension, les traitements par anticoagulation et les lésions cérébrales traumatiques. Par ailleurs, des auteurs ont très récemment (mars 2020) proposé 2 nouveaux facteurs de risque à considérer : l'utilisation d'ISRS et l'utilisation de traitement oestrogénique de haute dose oestrogène (seul ou en association avec de la progestérone) dans le cadre du traitement post ménopausique (déjà connu pour augmenter le risque d'hémorragies selon des études antérieures non spécifiques au méningiome (604) (605).

2.7.4. Métastases extra crâniennes

Les métastases extra crâniennes sont très rares, même pour les tumeurs de grade III et ne sont décrites que dans 1% des cas. Elles se localisent principalement dans les poumons (environ 20 cas dans la littérature ces 20 dernières années), puis dans l'os.

2.8. Imagerie

2.8.1 Généralités

Le scanner non injecté montre classiquement une tumeur à base dure, homogène avec un effet de masse varié, hyperdense ou isodense. Il permet de noter la présence ou l'absence de l'œdème péri lésionnel et de l'hyperostose de l'os adjacent. L'injection de produit de contraste provoque un fort rehaussement de la tumeur et révèle l'insertion dure.

L'IRM apporte des informations supplémentaires : En T1, la tumeur a un signal d'intensité équivalente par rapport au tissu cérébral sain. En T2, le signal de la tumeur est faiblement augmenté par rapport au cerveau normal mais moins que le signal du LCR. L'injection de gadolinium provoque un fort rehaussement de la tumeur. L'absence de signal de flux au niveau d'un sinus veineux indique que la tumeur a envahi et occlus ce sinus. Cet examen apporte également des informations nécessaires au geste chirurgical et spécialement sur la base d'implantation dure.

L'angiographie cérébrale est réalisée dans le cadre du bilan pré thérapeutique à partir du réseau carotidien externe et interne et apporte des informations essentielles sur la vascularisation de ces méningiomes : pédicule d'insertion provenant le plus souvent des artères méningées, blush vasculaire. L'étude de la vascularisation au temps veineux permet la caractérisation de l'envahissement d'un sinus par la tumeur et les modifications éventuelles du drainage veineux. L'angiographie peut être le premier temps thérapeutique en permettant dans le même temps l'embolisation du pédicule d'insertion. Il faut souligner les difficultés anatomopathologiques à classer les méningiomes ayant bénéficié d'une embolisation. En effet, l'embolisation provoque des phénomènes de nécrose, difficiles à différencier de la nécrose tumorale. Ces constatations doivent être prises en compte dans la détermination du grade.

2.8.2 Signes radiologiques de « malignité »

L'imagerie peut "suggérer" le caractère atypique ou agressif de ces méningiomes par la présence des caractères suivants : présence d'hétérogénéité, présence de nécrose, présence de limites irrégulières (franges, limites mal définies) présence de croissance rapide sur deux clichés, présence d'un grand volume tumoral, présence de formation kystique, envahissement et infiltration du parenchyme cérébral, présence d'un grand volume d'œdème péri tumoral,

présence de lyse osseuse de structure adjacente, l'absence de calcification, présence de nombreux vaisseaux intra tumoraux (606).

Aucun signe radiologique n'est pathognomonique du grade tumoral et seule l'analyse histopathologique confirme le diagnostic.

2.9 Hypothèses physiopathologiques

2.9.1 Neurotrophines

2.9.1.1 BDNF

Litchor et al. (607) nous apprend que l'ensemble des méningiomes et des gliomes expriment le BDNF. L'étude de Hofer et al (608) sur le modèle de la souris et sur celui de l'homme, stipule que le BDNF se retrouve en grande quantité au niveau hippocampique et du cortex uniquement, alors que les prélèvements de l'étude de Litchor, sont sur des sites extra axiaux et arachnoïdiens.

2.9.1.2 NGF

Westermann (609) nous apprend qu'une extrême minorité des méningiomes exprime le NGF, ceci est également retrouvé sur un échantillon très restreint de deux méningiomes négatifs au NGF sur l'étude de Litchor (607). Richardson et al (610) nous expliquent sur le modèle du rat que le NGF est préférentiellement exprimé dans les neurones cholinergiques septaux, le cortex et l'hippocampe.

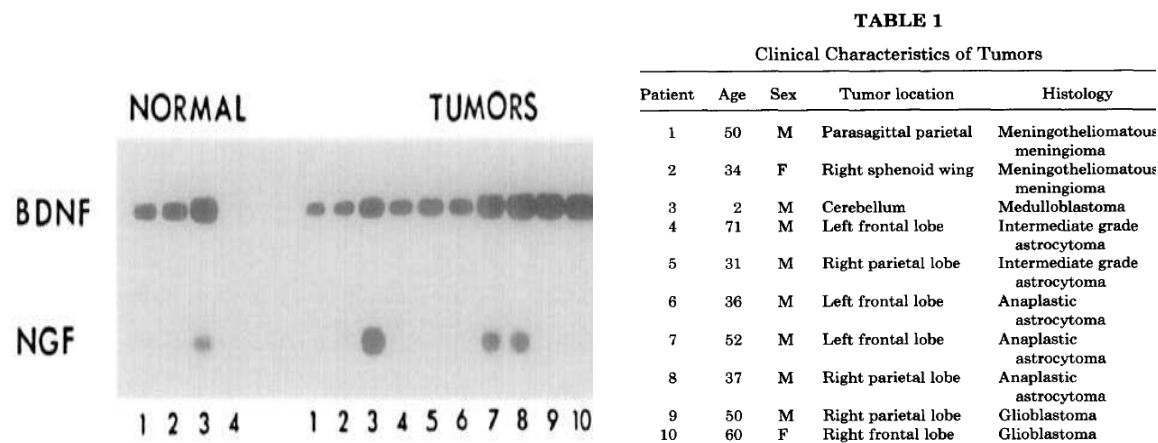


Figure 40 : issue de l'étude de Litchor et al (607), détection ARNm BDNF et NGF chez 3 sujets normaux (1,2 adulte normaux, 3 ado normal) et chez 10 tumeurs (1,2 étant les méningiomes)

2.9.1.3 EGF, FGF, TGF-beta

Reifenberger et al (611) retrouvent EGFR positif dans une majorité de méningiomes (13/15 de l'échantillon).

Pour Westphal et al (612), l'EGF serait un puissant stimulateur (de 2,5 à 6 fois) de croissance de cellule méningiomateuse et serait indépendant de l'histologie.

Weisman et al (613) nous apprennent que le Facteur de croissance épidermique (EGF) et le facteur de croissance fibroblastique (FGF) sont connus pour stimuler la croissance des cellules des méningiomes en condition in vitro, en dose dépendance avec un maximum de croissance avec une dose de 10 ng/ml. Pour Weisman, la progestérone n'influencerait pas l'EGF mais la mifepristone ou RU 38486 antagoniste synthétique de PR-R bloquerait l'EGF en condition in vitro dans les cellules méningiomateuses.

Boyle et al (614) et Johnson et al (615) nous apprennent que les méningiomes, en fonction de leur histologie, sécrètent différents isoformes de TGF ou transforming growth factor. Il existe le

TGF beta 1, le beta 2, le beta 3. Le peptide TGF beta1 pourrait être inhibiteur de la prolifération cellulaire en inhibant l'EGF dans certains types histologiques de méningiome selon la dose utilisée. Le même auteur dans une autre étude conclut que la famille TGF-β peut représenter de nouvelles cibles pour la chimiothérapie et pourrait inclure des inhibiteurs des kinases activées par la voie de la TGF-β.

Table 1. TGFβ Immunoreactivity in Cultured Meningioma Cells and Meningiomas

	Meningioma	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
M-1	tumor cells	-	+	+
M-2	tumor cells	+	+	+
M-3	tumor cells	+	rare +	+
M-4	tumor cells	-	-	+
M-5	tumor cells	+	+	+
M-6	tumor cells	-	+	+
		-	+	+

+ = positive immunostaining in tumor cells; - = no distinct immunostaining in tumor cells; nd = not done (no cells available).

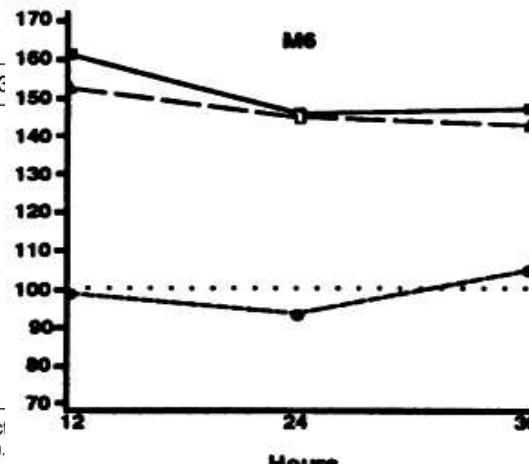


Figure 41 : à gauche marquage immunologique des méningiomes étudiés dans l'étude de Johnson et al (615) , à droite : Effet de l'injection du peptide TGFβ1 sur la croissance cellulaire du méningiome

2.9.1.4 Facteur vasogénique et angiogénique

2.9.1.4.1 Œdème péri tumoral ou PTBE :

Celui-ci a été relativement bien étudié. Comme nous le rapportent Berhouma et al (616) l'œdème péri-tumoral dans le méningiome influence évidemment la morbidité et la mortalité ainsi que la présentation clinique.

L'occurrence d'un œdème péri-tumoral ou PTBE (PTBE : peri tumoral brain oedema) est comprise entre 38 et 67% (617) (618). Berhouma et al (616) nous offrent un travail de synthèse sur la pathogénicité du PTBE : le grade II et III histologique, l'hypoxie engendrée principalement par la taille de la tumeur. Simis et al. (619) notent que l'irrégularité de la membrane arachnoïdienne serait un facteur non négligeable de fuite de facteur œdémogénique. La théorie hydrostatique déclare que lorsque l'apport sanguin tumoral devient insuffisant, les méningiomes sécrètent des facteurs angiogéniques, et en résulte une néogenèse de vaisseaux immatures hautement perméables permettant la fuite de substances vasogènes conduisant au développement du PTBE : principalement le VEGF-A, l'endothéline-1 et la cavéoline-1.

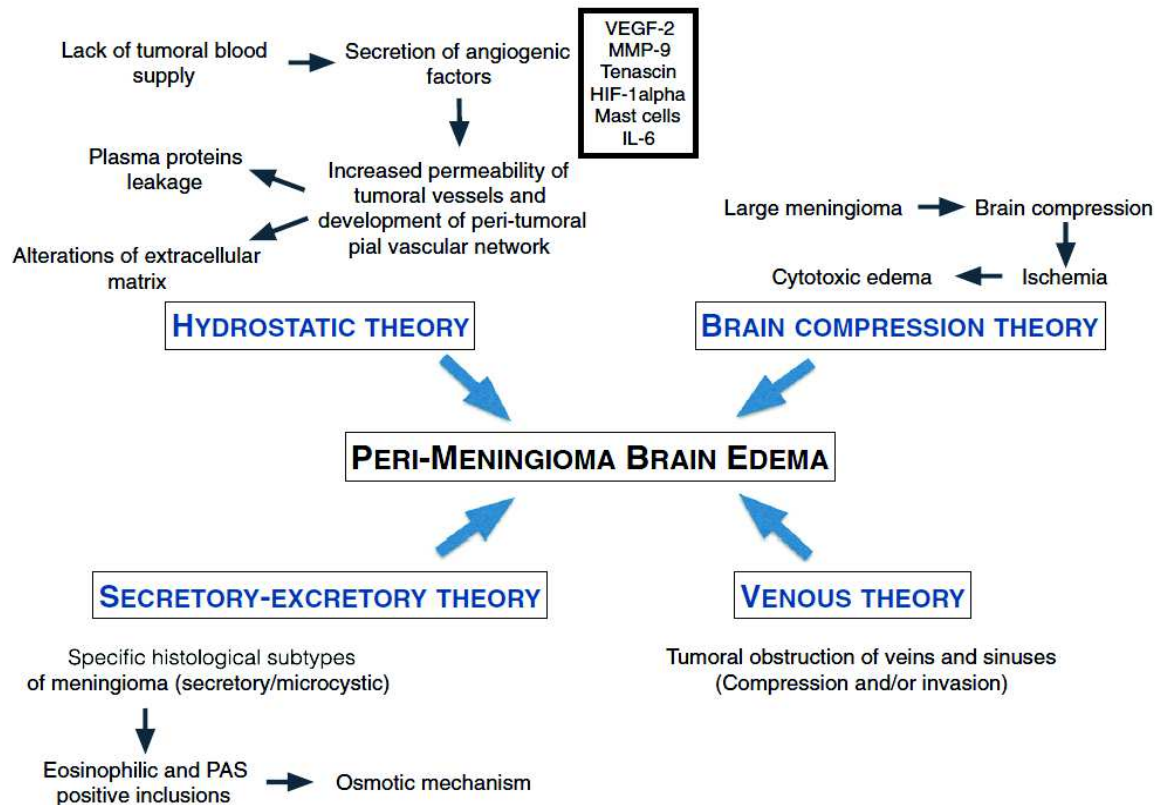


Figure 42 : Modèles de pathogénicité de l'oedème péri-tumoral selon Berhouma et al (616)

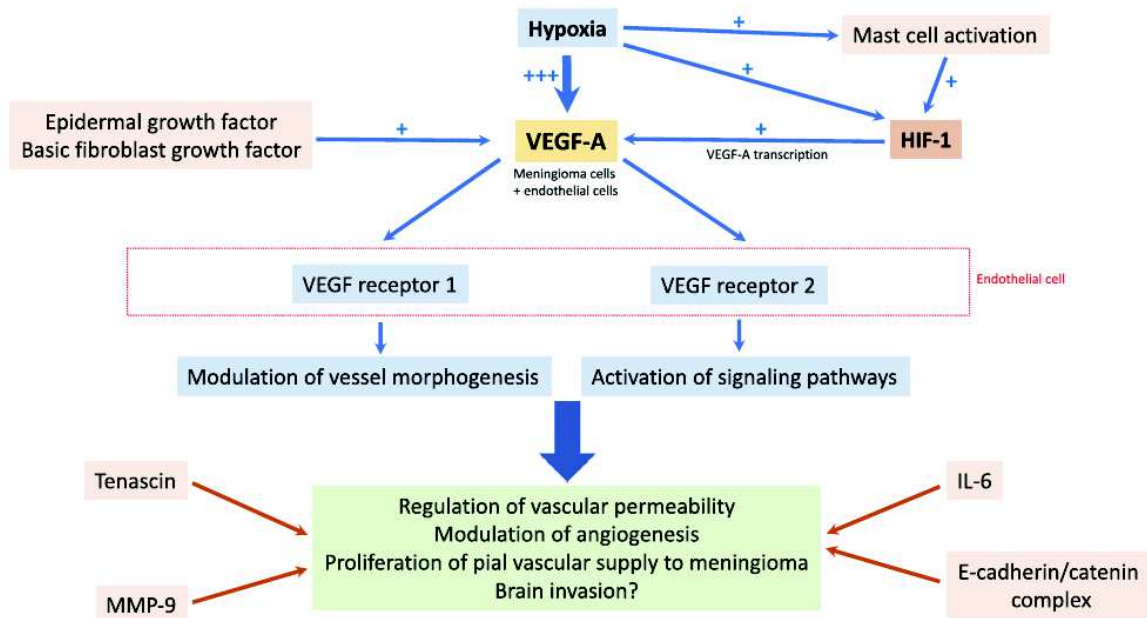


Figure 43 : Régulation des facteurs induisant l'oedème péri-tumoral selon Berhouma et al (616)

2.9.1.4.2 VEGF

Nous revenons plus précisément sur le VEGF, qui semble jouer un rôle clef dans le PTBE. Dans le méningiome, le VEGF est synthétisé à la fois dans les cellules tumorales (plus importante

dans les grade II et grade III selon Dharmalingam et al (620)) et dans l'endothélium des vaisseaux tumoraux, mais pas produit directement dans la matrice péri-tumorale.

La sécrétion du VEGF est stimulée par l'hypoxie et différents facteurs : EGF (epidermal growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor) comme nous l'apprend l'étude de Tsai et al (621). Cette étude nous apprend également que la production de VEGF n'est pas sous la régulation des hormones sexuelles (progesterone ou oestrogène), mais que la dexaméthasone permet de limiter la libération de VEGF, ce qui peut expliquer l'usage thérapeutique que l'on en fait par rapport au PTBE en neurologie.

2.9.1.5 Résumé des facteurs neurotrophiques

2.9.1.5.1 Sur culture in vitro

marqueurs	résultat	études	rôle supposé
BDNF	+	Litchor et al (607)	Rôle prolifération
VEGF-A	très souvent + au niveau de la cellule tumoral: 70% Gd I 100% Grd II-III mais aussi endothélium des vaisseaux tumoraux	Berhouma et al (616) Dharmalingam al (620)	Rôle prolifération PTBE, perméabilité vasculaire, angiogénèse (VEGF a corrélé avec la densité microvasculaire Dharmalingam al (344)
EGF	souvent +	Westphal et al (612) Reifenberger et al (611) Weisman et al (613)	Prolifération cellulaire stimule VEGFA (Tsai et al (621)) module IL6 (Todo et al (624))
FGF bFGF	ND	Weisman et al (613)	
FGFR3	76% grad I 80 % grad II 100% grad III	Jonhson et al (615)	Prolifération cellulaire
acid FGF	18 % grad I 20 % grad II 50 % grad III		stimule VEGFA (Tsai et al (621))
NGF	très rarement +	Westermann et al (609) Litchor (607)	ND
TGF beta 1	transitionnel, fibroblastique, atypique	Boyle-Walsh et al (614)	inhibiteur de la prolifération (Johnson et al (615))
beta 2	syncitial,	Johnson et al (615)	ND

beta 3	transitionnel fibroblastique toujours +		ND
TNF beta	uniquement syncytial et transitionnel	Boyle-Walsh et al (614)	ND
PDGF PDGF-B	+ (grades II et III)	Adams et al (622)	augmentation de la division cellulaire et de la prolifération tumorale

Ainsi les produits anti-PDGF, anti-EGF et anti-VEGF peuvent aider au contrôle de la prolifération tumorale par une action anti-angiogénique. Plusieurs inhibiteurs de VEGF ou de ses récepteurs existent et ces molécules sont étudiées dans le traitement des méningiomes de grade élevé. Les essais sont préliminaires, les résultats ne sont pas encore disponibles et il sera nécessaire d'étudier leur effet sur les méningiomes de grade II et III résistants aux autres traitements dans un essai de phase II.

En ce moment, un antagoniste du PDGF, le Gleevec (STI571), est étudié au cours d'un essai de phase 1 aux Etats-Unis.

2.9.1.5.2 Prélèvement périphérique, in vivo :

Peu d'études réalisées in vivo ont cherché à mesurer les taux périphériques dans le serum de malades atteints de méningiome. A notre connaissance il n'en n'existe qu'une seule de Seyedeh Azra Shamsdin en 2019 (623) réalisée sur 32 patients porteurs de méningiomes, par méthode ELISA, pour VEGF/bFGF/PDGF/TNFa/IL-1b. Le VEGF et le PDGF étaient significativement augmentés et plus encore pour les méningiomes parasagittaux. Aucun résultat significatif n'a été trouvé pour bFGF.

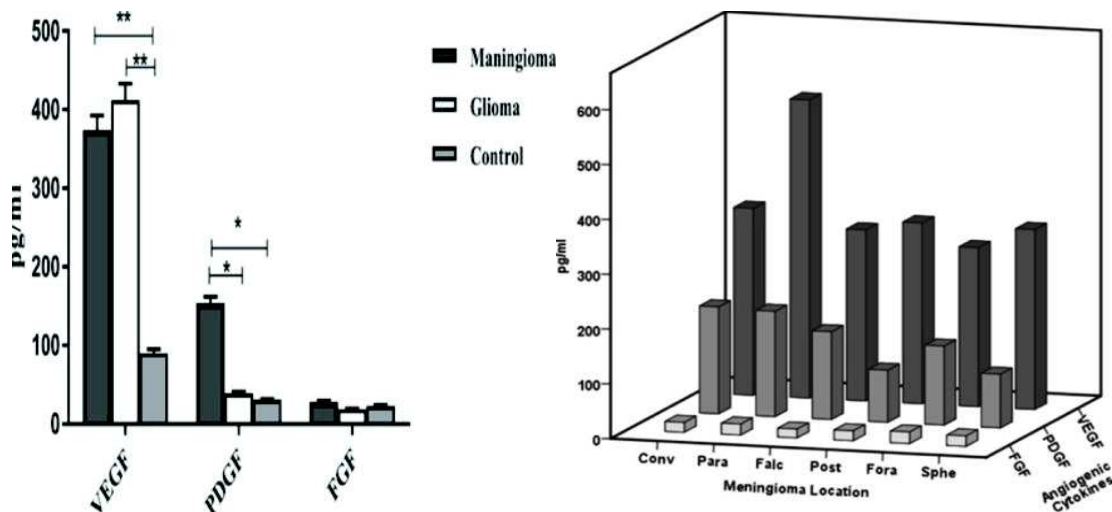


Figure 43 : répartition des taux plasmatiques de VEGF, PDGF et FGF

2.9.2 Hypothèse inflammatoire et protéines de l'inflammation

2.9.2.1 L'Interleukine 6 ou IL-6

Todo et al (624) ont montré la surproduction in vitro constante d'interleukine 6 par des méningiomes de différents types histologiques. Boyle-Walsh et al (614) retrouvent cette production d'IL 6 dans tous les méningiomes quelle que soit l'histologie. L'IL-6 aurait un rôle direct (positif ou négatif) sur la croissance cellulaire, mais les données sont contradictoires dans la littérature.

- Pour Todo et al (624) l'IL-6 semble agir comme inhibiteur (rôle direct négatif) de la prolifération des cellules tumorales à la concentration de 10 à 100 pg/ml, et aurait été responsable respectivement de la diminution du nombre de cellules de 21% et 35%. Le taux de sécrétion d'IL-6 tendait donc à montrer une corrélation inverse avec le taux de croissance du méningiome.
- Pour Boyle-Walsh et al (614) la sécrétion d'IL-6 stimulerait (rôle direct positif) la croissance cellulaire chez 60% de ses méningiomes.

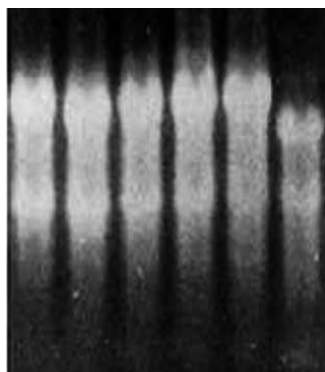
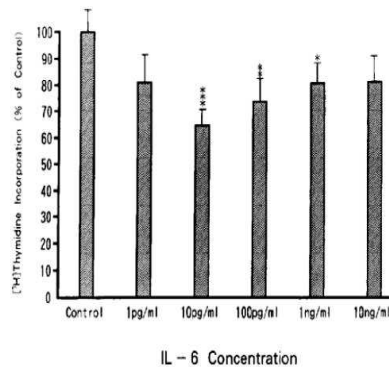


Figure 44 : issue de l'étude Todo (624) Northern blot d'ARNm IL-6 de cellule méningiomateuse (1 à 5), et cellule contrôle non méningiomateuse



Correlation of growth rate and interleukin (IL)-6 secretion in meningioma cells

Specimen No.	Growth Rate ($10^{-5} \times$ cell no./day)	IL-6* (ng/ml)
1	4.473	1.053 \pm 0.078
2	5.057	0.590 \pm 0.008
3	5.373	0.096 \pm 0.010
4	8.905	0.047 \pm 0.005

* A 3-day accumulation of IL-6 in the growth medium was determined on the last day; data represent mean \pm standard deviation.

Figures 45 et 46 : issue de l'étude Todo (624) A gauche : croissance cellulaire in vitro en fonction de la concentration IL6. A droite corrélation entre sécrétion IL-6 et croissance cellulaire

2.9.2.2 Autres interleukines et cytokines

Boyle-Walsh et al (625) dans une autre étude (basée sur la RT PCR et d'amorces oligonucléotides, sur 11 méningiomes) nous montrent l'expression de l'ARNm d'autres cytokines : IL-3, IL-8, et TGF bêta 3 dans l'ensemble des méningiomes étudiés. TGF beta 1 et beta 3 dans les méningiomes atypiques, TGF beta 1 2 3 dans les méningiomes fibroblastiques, IL-1 beta dans les méningiomes fibroblastiques et atypiques, TNF beta dans les méningiomes syncytiales et transitionnels. IL-1 alpha, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, TNF alpha, or IFN gamma n'ont été retrouvés dans aucune culture pour le moment.

Table I—Histological classification and anatomical location of the cultured human meningiomas

Meningioma designation	Histological subtype	Anatomical location
M1	Fibroblastic	Posterior cranial fossa
M2	Fibroblastic	Left sphenoid wing
M3	Fibroblastic	Anterior cranial fossa
M4	Syncytial	Right sphenoid wing
M5	Syncytial	Not known
M6	Syncytial	Orbital
M7	Transitional	Right sphenoid wing
M8	Transitional	Anterior cranial fossa
M9	Transitional	Posterior cranial fossa
M10	Atypical	Right sphenoid wing
M11	Atypical	Not known

Table II—Profiles of cytokine mRNA detected in a series of cultured human meningiomas

PCR transcripts	n	Interleukins	TGF	TNF	IFN
Syncytial	3	IL-3, 6, 8	β_2, β_3	β	ND
Transitional	3	IL-3, 6, 8	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	β	ND
Fibroblastic	3	IL-1 β , 3, 6, 8	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	ND	ND
Atypical	2	IL-1 β , 3, 6, 8	β_1, β_3	ND	ND

ND=not detected.

Figure 47 : expression de l'ARNm des cytokines dans les méningiomes in vitro selon Todo (624)

2.9.2.3. COX-2

Une augmentation de COX-2 a été notée par l'équipe de Buccoliero et al (626) sur un échantillon de 23 méningiomes (14 Grade I, 5 WHO grade II, 3 WHO grade III). 83% étaient positifs en immunohistochimie, la Rt-PCR montrait quant à elle une surexpression dans 9 méningiomes dont 8 de grade I. Ces données expérimentales suggèrent une utilisation thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS (inhibiteurs de la COX). Les AINS pourraient bloquer la croissance tumorale par de nombreux mécanismes, et notamment par des effets anti-angiogéniques et pro-apoptotiques.

2.9.2.4 Résumé des facteurs inflammatoires

Sur culture in vitro

Nous avons résumé l'ensemble des données connues de nos jours sur les méningiomes. Cependant nous précisons que les études sont peu nombreuses, les échantillons minimes pour la plupart (entre 5 et 25 méningiomes étudiés en moyenne dans les études), et issues du modèle in vitro.

IL-6	toujours +	Todo et al (624) Boyle et al (614) Boyle et al (625)	inhibiteur de la prolifération Todo et al (624) ou stimulateur de la prolifération Boyle et al (614) PTBE, perméabilité vasculaire, angiogénèse (Berhouma et al (616))
IL-3 et IL- 8	toujours +	Boyle et al (625)	ND
IL-1 alpha, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, TNF alpha, or IFN gamma	toujours -	Boyle et al (614)	
IL-1 beta	uniquement fibroblastiques et atypiques	Boyle et al (625)	ND
TNF beta	uniquement syncitial et transitionnel	Boyle et al (625)	ND

Prélèvement périphérique, condition in vivo :

Peu d'études réalisées in vivo ont cherché à mesurer les taux périphériques dans le serum de malades atteints de méningiome. A notre connaissance il n'en n'existe qu'une seule de Seyedeh Azra Shamsdin en 2019 (623) réalisée sur 32 patients porteurs de méningiomes par méthode ELISA pour VEGF/bFGF/PDGF/TNF α /IL-1 β . Les expressions TNF- α et IL-1 β ont été significativement plus élevées.

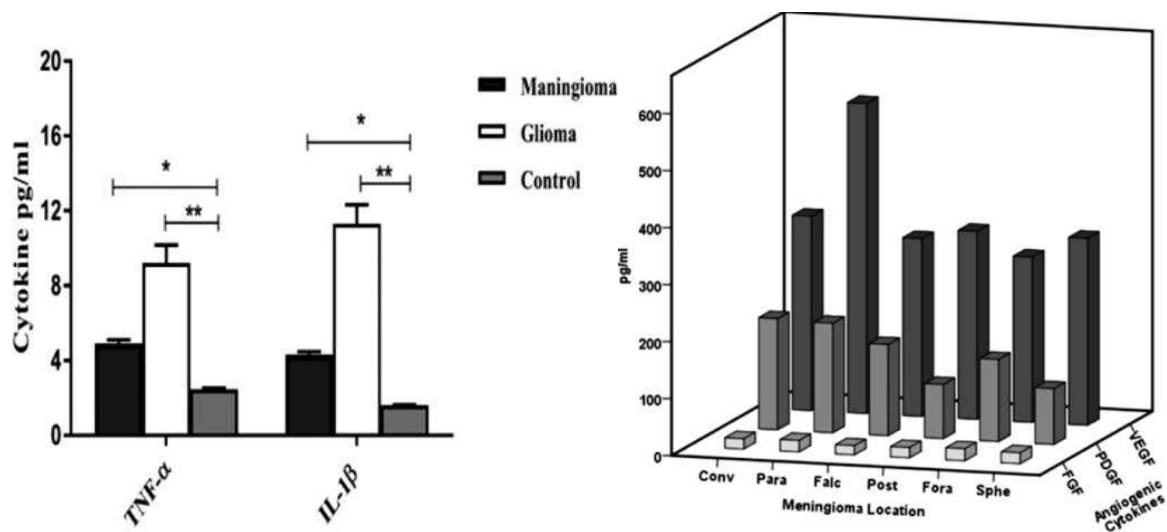


Figure 48 : répartition des taux plasmatiques de TNF alpha et IL 1 bêta

2.9.3. Hypothèse hormonale

2.9.3.1 Hormone du stress et axe corticotrope

Giraldi et al (627) exposent pour la première fois le cas d'une femme de 49 ans ayant exprimé un syndrome de Cushing et ayant présenté une méningiome gauche pariétal de 8 cm. L'ablation de la tumeur a permis la rémission clinique et biochimique rapide de l'hypercortisolisme et la normalisation de l'ACTH. Cependant cette patiente présente une récurrence responsable de la réapparition clinique initiale 10 mois plus tard. Après prélèvement en post mortem une RT PCR fut réalisée retrouvant une bande pour ARNm CRH, mais pas pour ACTH ni pour POMC (précurseur du peptide ACTH).

Tung retrouve une présentation similaire chez une femme de 57 ans avec un méningiome gauche (3,5 cm) de la convexité frontotemporale responsable de sécrétion ectopique de CRH. Les auteurs retrouvent également un taux d'ACTH de 427 pg/mL et de 121pg/mL à J2 de l'embolisation puis de 3,92 pg/mL à 1 semaine. Cette patiente présentant une récurrence, elle décéda et l'examen post mortem immunohistochimique s'avéra positif pour la CRH et négative pour l'ACTH.

Dans le reste de la littérature nous n'avons pas trouvé de lien bibliographique dans le sens inverse, ou l'hypercortisolisme pourrait être un facteur favorisant de méningiome.

2.9.3.2 Hormones sexuelles

2.9.3.2.1 GnRH, LH, FSH, hCG

Pour Hirota et al (628), 95 % des méningiomes (78/82) et 59,8 % des méningiomes ont réagi positivement en immunohistochimie pour GnRH et GnRH-R ainsi que par RT-PCR.

Anda et al en 2014 (629) et Li et al (630) en 2013 retrouvent que l'utilisation de la GnRH comme l'acétate de leuproréline favorise la prolifération cellulaire des méningiomes.

Boyle-Walsh et al (631) ont étudié les rôles des glycoprotéines LH, FSH, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), les hormones protéiques prolactine (PRL) et le lactogène placentaire humain (hPL) in vitro. Les auteurs retrouvent que la baisse des niveaux de hCG et l'absence de LH et FSH au cours du deuxième et troisième trimestre pourrait avoir un rôle dans les cas de méningiome gestationnel.

2.9.3.2.2 Oestrogènes et Progestérone

Une étude finlandaise en 2006 portant sur 500 méningiomes a ainsi retrouvé 88% de récepteurs à la progestérone, 40% de récepteurs aux estrogènes, et 39% de récepteurs aux androgènes (632). La présence de récepteurs à la progestérone est inversement corrélée au grade de la tumeur et associée à un pronostic plus favorable. A l'inverse, la présence de récepteurs aux estrogènes serait associée à un pronostic défavorable (récidive et/ou progression tumorale)

2.9.3.3 Axe somatope : GHRH ou somatolibérine, GH ou somatotropine, IGF1

GHRH

De multiples publications soulignent la possible association entre l'hypersécrétion de GHRH et la formation d'un méningiome.

- Bolanowski et al (633) explorent le cas d'une femme de 61 ans ayant un carcinome bronchique sécrétant de façon ectopique du GHRH. La GHRH à l'état physiologique est sécrétée par l'hypothalamus et stimule la sécrétion de GH par l'antéhypophyse. Les tumeurs connues pour sécréter de façon ectopique du GHRH sont les tumeurs bronchiques et celle du pancréas ; ceci représente 1% des cas d'hypersécrétion de GH. L'analyse hormonale de cette patiente retrouvait des taux élevés de GH et IGF-1, le taux de GH n'étant pas freiné par le test au glucose.

GH ou somatotropine et IGF-1

- Dans la littérature, la possible association entre l'hypersécrétion de GH ou de l'IGF-1 et la formation d'un méningiome est soulignée.
- Curto et al (634) explorent un cas d'adénome hypophysaire chez une patiente acromégale sécrétant du GH et de l'IGF-1, les taux sériques élevés retrouvés étant respectivement de 560 ng/ml et de 56 ng/ml. A L'IRMc, en plus de la tumeur hypophysaire ainsi que d'un anévrisme de l'ICA droite directement en contact avec l'adénome, les auteurs notent également la coexistence d'un méningiome droit frontal. Les auteurs pensent que l'hypersécrétion de GH prolongée pourrait avoir un rôle dans la formation de l'anévrisme (par athérosclérose et modifications artérielles) mais peut-être aussi dans la formation du méningiome.
- Cependant, Patterson et al (635) retrouvent pour des enfants traités avec GH un OR de 1,0 [95 % intervalle de confiance (IC) 0,6 –1,8, P .94] pour les tumeurs cérébrales, pour les méningiomes, 0,8 (IC à 95 % 0,4 –1,7, P 0,61), et pour les gliomes de 1,9 (IC à 95 % 0,7 – 4,8, P .21). Il n'existe donc pas de différence significative.
- D'autres études ont étudié une forme de NEM1, la PAM caractérisée par l'association d'un adénome hypophysaire et la cooccurrence de méningiomes.
- Khandwala (636) a signalé que les niveaux d'hormone de croissance (GH) et de facteur de croissance insulino-like 1 sécrétés par la tumeur hypophysaire pourrait avoir un rôle important dans la formation secondaire du méningiome.
- Cependant Zhu (637) dans son étude sur 57 nouveaux cas de PAM identifiés à partir de 8197 cas d'adénome pituitaire, n'a retrouvé que six patients présentant un adénome pituitaire sécrétant de la GH. Pour lui, un facteur génétique serait à l'origine de la PAM et non le facteur hormonal.

2.9.3.4 Prolactine et PRL-R, hPL

Muccioli et al (638) retrouvent PRL-R sur 61,7% de ses 60 méningiomes et 0% pour les cellules arachnoïdiennes saines.

Ciccarelli et al (639) notent la présence de PRL-R sur 45 % des méningiomes testés sur un petit échantillon (22 méningiomes), ainsi qu'un taux augmenté de prolactinémie avant intervention.

Boyle-Walsh et al (631), dans une étude in vitro, retrouvent que : les cultures qui ont reçu de la PRL (100 et 200 ng/ml) et hPL (5 et 10 ng/ml), ont eu un effet stimulateur sur la prolifération cellulaire de 12,0-55,5% et 11,4-73,6% lorsqu'elles sont traitées avec 200 ng/ml PRL et 10 grammes de microgramme/ml hPL respectivement. Les auteurs suggèrent que l'augmentation du taux de PRL et hPL au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse peuvent jouer un rôle dans l'accélération de la croissance du méningiome dans les périodes de gestation.

DISCUSSION

Il existe un biais nosographique certain dans les études, le terme de manie étant utilisé y compris dans les troubles thymiques secondaires, d'origine lésionnelle. Ainsi, beaucoup de chercheurs ne respectent pas le critère D, qui exclue le lien à une affection somatique.

A l'inverse, certains auteurs comme Robinson en 1988 utilisent le terme de dépression et manie post-AVC. Il pourrait être intéressant de développer des outils cliniques diagnostiques (échelles) permettant de distinguer les troubles thymiques fonctionnels des troubles thymiques lésionnels. Ainsi, Dujardin en 2007, a tenté de distinguer l'expression clinique de la dépression versus l'expression clinique de l'apathie.

Ainsi, en pratique courante, pour le psychiatre et le neurologue, l'apparition de troubles thymiques en dehors des pics de fréquence épidémiologiques connus doit absolument attirer l'attention du clinicien et faire rechercher une cause organique. Par exemple, un 1^{er} épisode maniaque après 45 ans (3^{ème} pic selon le Pr. Bellivier) doit donner lieu à une imagerie cérébrale. Il est important de noter dans ce cas, qu'il existe deux indications à une imagerie : un premier épisode maniaque, et le caractère atypique (l'âge pour ce patient).

D'autres critères doivent faire rechercher une origine organique : la résistance au traitement antidépresseur ou thymo-régulateur, l'absence d'antécédent thymique personnel ou familial, et des présentations cliniques atypiques évocatrices d'une origine lésionnelle (exemple : absence de tristesse et prédominance d'un tableau aboulique).

Il semble également exister des biais statistiques entre ces deux pathologies du fait principalement de l'évolution du trouble bipolaire chez les patients. Ceux-ci présentent une diminution de leurs capacités cognitives et adaptatives (principe du « coping » et du « kindling »). Il peut en résulter une modification de la plainte du patient bipolaire âgé : celle-ci portera moins sur les fluctuations thymiques et plus sur les troubles cognitifs. On assiste à un glissement de la plainte vers la cognition. Ceci aura pour conséquence la réalisation d'une imagerie cérébrale, et par la même, un sur-diagnostic de méningiome dans cette population.

S'il existe un lien statistique entre trouble bipolaire et méningiome, cette association n'apparaît pas avoir d'explication uniciste.

La physiopathologie du trouble bipolaire, qui est encore aujourd'hui très mal connue, ne permet pas d'émettre une hypothèse simple pour expliquer cette association. Pour autant, si on accepte l'idée que le trouble bipolaire n'est pas une maladie unique, il est intéressant de noter qu'un sous-groupe de patients avec trouble bipolaire présentent des anomalies neurotrophiques et immunitaires qui ont été décrites comme participant à la physiopathologie du méningiome.

Dans les troubles de l'humeur, l'hypothèse neurotrophique, avec un rôle central du BDNF, semble être la plus documentée. A l'inverse, dans le méningiome, l'hypothèse inflammatoire (interleukines) reste la plus étudiée. Les facteurs hormonaux, notamment par les traitements oestro-progestatifs, sont récemment connus pour augmenter le risque de méningiome (rapport 2018 sur l'Acetate de cyproterone et rapport 2020 sur LUTENYL et LUTERAN). Il est intéressant de noter qu'à l'heure actuelle, les traitements antidépresseurs et thymorégulateurs n'ont pas été mis en cause dans la survenue de méningiomes.

Parmi les différentes hypothèses citées au long de cette thèse, pouvant jouer un rôle à la fois dans le trouble de l'humeur et dans la physiopathologie du méningiome, nous considérons que seules les hypothèses neurotrophique et inflammatoire pourraient constituer un socle commun à ces deux pathologies. Néanmoins, l'ensemble des études citées dans les chapitres correspondant à ces deux hypothèses sont réalisées sur des effectifs très réduits et dans des conditions expérimentales très diverses (la majorité des études sur les interleukines dans le méningiome sont réalisées in vitro). De par ces deux principales limites, il paraît difficile de généraliser les résultats.

CONCLUSION

Ce travail a tenté d'explorer les conditions actuelles de rencontre des troubles de l'humeur et des méningiomes.

Les deux principaux biais retrouvés sont statistiques et nosographiques. Il serait intéressant de réaliser une étude en sélectionnant des patients présentant à la fois un trouble de l'humeur et méningiome et de former deux groupes : un groupe incluant les troubles de l'humeur classiques et un groupe incluant les troubles de l'humeur avec critères d'atypicité. Nous pourrions proposer les critères d'atypicité suivants : début des troubles thymiques après 45 ans, non réponse au traitement thymorégulateur et antidépresseur, atypicité clinique (absence de tristesse et prédominance d'une aboulie, absence d'euphorie et prédominance d'une desinhibition et d'une moria).

En ce qui concerne les facteurs de vulnérabilité potentiellement communs dans ces deux affections, nous retrouvons principalement l'hypothèse neurotrophique et inflammatoire.

Il pourrait être intéressant de poursuivre l'exploration des voies moléculaires dans le trouble de l'humeur et le méningiome. Par exemple, dans le cas du méningiome, la recherche essaye de disséquer ces principales voies dans les tumeurs cérébrales, afin de sélectionner des molécules d'intérêt et de proposer des études cliniques. A terme, le but est de pouvoir en déduire une thérapie ciblée ou une immunothérapie. Des projets comme "OnconeuroTek" (lancé en 1998 par le Professeur Jean-Yves Delattre à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière) permettent la constitution d'une "tumorothèque" en vue d'exploiter les voies métaboliques et moléculaires des tumeurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Camus V. Manifestations psychiatriques des tumeurs cérébrales : approche clinique et thérapeutique. EMC Psychiatrie Jan 2004. 1(1):1-3.
2. Feinstein AR. The Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. J Chronic Dis. déc 1970;23(7):455-68.
3. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis. sept 1974;27(7-8):387-404.
4. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease : A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 projected to 2020. Cambridge MA, 1996, University Press. Cambridge; 1996. (Harvard University Press).
5. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. nov 2002;63(11):985-91.
6. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. févr 2003;64(2):161-74.
7. Eaton WW, Holzer CE, Von Korff M, Anthony JC, Helzer JE, George L, et al. The design of the Epidemiologic Catchment Area surveys. The control and measurement of error. Arch Gen Psychiatry. oct 1984;41(10):942-8.
8. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. Am J Psychiatry. juill 1994;151(7):979-86.
9. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 18 juin 2003;289(23):3095-105.
10. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. oct 2005;62(10):1097-106.
11. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2004;(420):21-7.
12. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. L'Encephale. avr 2005;31(2):182-94.
13. Murphy JM, Laird NM, Monson RR, et al. Incidence of depression in the Stirling County Study: historical and comparative perspectives. Psychol Med. mai 2000;30(3):505-14.
14. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 24 juill 1996;276(4):293-9.
15. Rouillon F. Epidémiologie des troubles psychiatriques. Ann Méd-Psychol. 2008;166 p 63-70.
16. Rouillon F. [Epidemiology of bipolar disorders. Current studies]. L'Encephale. janv 1997;23 Spec No 1:7-11.
17. Colom F, Vieta E, Daban C, et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. J Affect Disord. juill 2006;93(1-3):13-7.
18. Colomb F, Vieta E. Manuel de psychoéducation pour les bipolaires, traduction de Daban C. Solal, Marseille. 2008.
19. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M, et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. J Affect Disord. avr 2008;107(1-3):45-51.

20. Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007;3:137-58.
21. Zisook S, Rush AJ, Alcala A, et al. Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. *Psychiatry Res.* 15 déc 2004;129(2):127-40.
22. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, et al. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health. *Public Health Rep.* 1981;96(4):319-25.
23. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2001;58(5):510-2.
24. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry.* 2003 May;160(5):999-1001.
25. Bourgeois ML, Gay C, Henry C et al. Bourgeois ML, Gay C, Henry C, et al. *Les Troubles Bipolaires.* Paris, Collection Psychiatrie, 2014. Lavoisier MSP. 2014.
26. APA : American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* Elsevier-Masson.2005.
27. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Delbello MP, Ostacher M, Calabrese JR, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord.* juin 2009;11(4):391-400.
28. Strober M. Relevance of early age-of-onset in genetic studies of bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juill 1992;31(4):606-10.
29. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord.* juin 2000;58(3):215-21.
30. González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs.* 2007;21(8):611-26.
31. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* oct 2005;7(5):465-70.
32. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord.* janv 2003;73(1-2):19-32.
33. Mirabel Sarron C., Siobud Dorocant E., Chelour Ellouz M. Apport des thérapies comportementales et cognitives dans les troubles bipolaires. *Ann Méd-Psychol.* 164 (4), 2006,341-348.
34. Olfson M, Das AK, Gameroff MJ, Pilowsky D, Feder A, Gross R, et al. Bipolar depression in a low-income primary care clinic. *Am J Psychiatry.* nov 2005;162(11):2146-51.
35. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry.* févr 2006;163(2):225-31.
36. Whooley MA, Kiefe CI, Chesney MA, Markovitz JH, Matthews K, Hulley SB, et al. Depressive symptoms, unemployment, and loss of income: The CARDIA Study. *Arch Intern Med.* 9 déc 2002;162(22):2614-20.
37. Elgie R, Morselli PL. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations - a review. *Bipolar Disord.* mars 2007;9(1-2):144-57.
38. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, Truman CJ, Coryell W, Endicott J, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry.* mars 2006;67(3):434-42.

39. Tylee, A., Gastpar, M., Lépine, J.-P., et al. DEPRES II (depression research in European Society II) : A patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *International Clinical Psychopharmacology*, 1999, 14(3), 139– 151
40. HAS. Rapport synthèse de recommandations de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Chapitre 1 diagnostic. 2017.
41. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*. mai 1983;5(2):115-28.
42. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry*. nov 2002;159(11):1855-61.
43. Mitchell P, Parker G, Jamieson K, Wilhelm K, Hickie I, Brodaty H, et al. Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia? *J Affect Disord*. juin 1992;25(2):97-105.
44. Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. févr 2005;84(2-3):117-25.
45. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:21-5.
46. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 20 déc 2012;143(1-3):16-26.
47. Lépine J-P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3-7.
48. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness : bipolar Disorders and Recurrent Depression*. New York, Oxford university Press. 2007.
49. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 15 sept 2000;48(6):445-57.
50. Raja M, Azzoni A. Suicide attempts: differences between unipolar and bipolar patients and among groups with different lethality risk. *J Affect Disord*. 1 nov 2004;82(3):437-42.
51. Zalsman G, Braun M, Arendt M, Grunebaum MF, Sher L, Burke AK, et al. A comparison of the medical lethality of suicide attempts in bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. oct 2006;8(5 Pt 2):558-65.
52. Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J, Wright A, et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. oct 2011;199(4):303-9.
53. Rouillon F, Gasquet I, Garay RP. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale : enquête Bipolact Impact. *Ann Méd Psychol*. 2009;167 : 611-61.
54. Merikangas KR, Angst J, Eaton W et al. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996 Jun;(30):58-67.
55. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*. mars 2003;64(3):331-5.
56. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. mars 2001;158(3):420-6.
57. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q*. juin 2008;79(2):139-50.

58. Gorwood P. Mise au point : Masques trompeurs et diagnostics différentiels du trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2004 ; 30 : 182-193. *Encéphale* 30 P182-193. 2004;
59. Hantouche EG, Akiskal H. Reconnaître la bipolarité : son identité, sa fréquence et ses risques. *Annales Médico Psychologiques*, 2004, 162 : 155-159. *Ann Méd Psychol*. 2004;162 p 155-159.
60. Bourgeois ML. Aspects nosologiques des troubles bipolaires maniaco dépressifs. Considérations critique. *Ann Méd Psychol*. 2009;167 p 803-809.
61. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv Wash DC*. févr 2009;60(2):147-56.
62. Correll CU. Elevated cardiovascular risk in patients with bipolar disorder: when does it start and where does it lead? *J Clin Psychiatry*. déc 2008;69(12):1948-52.
63. Kilbourne AM, Morden NE, Austin K, Ilgen M, McCarthy JF, Dalack G, et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. déc 2009;31(6):555-63.
64. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*. 25 mai 2005;293(20):2528-30.
65. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. sept 2008;110(1-2):149-55.
66. Ey H, Bernard P, Brisset C. Manuel de psychiatrie. Masson, Paris, 1ère édition. 1960.
67. Léger JM, Clément JP, Wertheimer J. Psychiatrie de la personne âgée. Chapitre histoire de la psychiatrie du sujet âgée par Berrios GE. 1999. pages 8-25. Flammarion, Paris, Médecine Science.
68. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2013;202(3):177-86.
69. Wu K-Y, Chang C-M, Liang H-Y, Wu C-S, Chia-Hsuan Wu E, Chen C-H, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disord*. nov 2013;15(7):787-94.
70. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2004;75(12):1662-6.
71. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*. févr 2003;73(3):261-9.
72. Pavlovic A, Marley J, Sivakumar Vet al . Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep*. 2 févr 2011;2011.
73. D Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin M, et al . Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases.
74. Vorspan F, Bertoux M, Brichant-Petitjean C, et al. Relapsing-remitting behavioural variant of frontotemporal dementia in a bipolar patient. *Funct Neurol*. sept 2012;27(3):193-6.
75. Cerami C, Marcone A, Galimberti D, et al. From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;27(4):791-7.
76. Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, et al. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2009;80(6):591-3.

77. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, et al. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* nov 2006;63(11):1627-31.
78. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry.* sept 2013;70(9):931-9.
79. Guillaume S, Courtet P, Samalin L. Dépression bipolaire et conduites suicidaires. *L'Encéphale*, 2011, Supplément 3 : S169-S172. *L'Encéphale*. 2011;volume 3.
80. Kédia M, Fliou Y, Bellivier. Conduites suicidaires et troubles bipolaires. 2012; *Annales Médico Psychologiques*(170):62-5.
81. Rouillon F, Gasquet I, Garay RP. Prévalence des troubles bipolaires en médecine générale: enquête Bipolact Impact. *Ann Méd Psychol.* 2009;167 : 611-61.
82. Suvillan PF, Neale NC, Kendler KS et al. Genetic epidemiology of major depressive disorder. *Am J Psy.*2000 ;157 :1552-62.
83. Mc Guffin P, Katz R, Bebbington P et al. Hazard, heredity and depression. A family study. *J Psy Res* 1987 ;21 :365-75.
84. Ramoz N, Gorwood P. Génétique de la dépression. *EMC Psychiatrie* 2014;11(3):1-10 [Article 37-480-A-30].
85. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VL et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996 ;347 :731-3.
86. Gao J, Pan Z, Jiao Z et al. TPH2 gene polymorphisms and major depression meta-analysis. *PLoS One* 2012 ;7 :e36721.
87. Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M et al. Serotonin 1A receptor gene and major depressive disorder : an association study and meta-analysis. *J Hum Genet* 2009 Nov;54(11):629-33.
88. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G et al. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter : I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 2003 ;8 :574-91.
89. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004;36:1319–25.
90. Lekman M, Laje G, Charney D, et al. The *FKBP5*-gene in depression and treatment response – an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Cohort. *Biol Psychiatry* 2008;63: 1103–10.
91. Zobel A, Schuhmacher A, Jessen F, et al. DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:649–60.
92. Velders FP, Kuningas M, Kumari M, et al. Genetics of cortisol secretion and depressive symptoms: a candidate gene and genome wide association approach. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1053–61.
93. Liu Z, Zhu F, Wang G, et al. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorders. *Neurosci Lett* 2007;414:155–8.
94. Ishitobi Y, Nakayama S, Yamaguchi K, et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B:429–36.
95. Villafuerte SM, Del-Favero J, Adolfsson R, et al. Gene-based SNP genetic association study of the corticotropin-releasing hormone receptor-2 (CRHR2) in major depression. *Am J Med Genet* 2002;114:222–6.
96. Van Rossum EF, Binder EB, Majer M, et al. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:681–8.

97. Vann West D, Van Den Eede F, Del-Favero J, et al. Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:620–7.
98. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:307–14.
99. Gonul AS, Kitis O, Eker MC et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66M et polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:110-8.
100. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A2 and implications for depression. *Mol Psychiatry* 2011;69:762-71.
101. Verhagen M, Van der Meij A, Van Deurzen PA, et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 2010;15:260–71.
102. Gyekis JP, Yu W, Dong S, et al. No association of genetic variants in BDNF with major depression: a meta- and gene-based analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162B:61–70.
103. Dong C, Wong ML, Licinio J et al. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry* 2009;14:1105–18.
104. Juhasz G, Dunham JS, McKie S, et al. The CREB1-BDNF-NTRK2 pathway in depression: multiple gene-cognition-environment interactions. *Biol Psychiatry* 2011;69:762–71.
105. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry* 2009;14:359–75.
106. Muglia P, Tozzi F, Galwey NW, Francks C et al. Genome-wide association study of recurrent major depressive disorder in two European case-control cohorts. *Mol Psychiatry* 2010;15:589–601.
107. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, et al. Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *Am J Psychiatry* 2010;167:949–57.
108. Rietschel M, Mattheisen M, Frank J, et al. Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2010;68:578–85.
109. Shi J, Potash JB, Knowles JA, et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16:193–201.
110. Shyn SI, Shi J, Kraft JB, Potash JB, et al. Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry* 2011;16:202–15.
111. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 10 juill 2012;13(8):537-51.
112. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 nov 2003;123C(1):48-58.
113. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, et al. Early and late onset bipolar disorders: Two different forms of manic depressive illness? *Journal Aff Dis.* 2000;58:215–21.
114. Weissman MM, Wickramaratne P, Merikangas KR, et al. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:1136–43.

115. Etain B, Mathieu F, Rietschel M, et al. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early onset proband: Supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry*. 2006;11:685–94.
116. Craddock N, Sklar P (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet*; 381(9878):1654-62.
117. Baum AE, Akula N, Cabanero M, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:197–207.
118. Breen G, St Clair D, Caesar S, et al. Well come Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447(7145):661–78.
119. Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:558–69.
120. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA , et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008 Sep;40(9):1056-8.
121. Kuo PH, Chuang LC, Liu JR, et al. Identification of novel loci for bipolar I disorder in a multi-stage genome-wide association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2014); 51:58-64.
122. Bellivier F. Genetic vulnerability factors in bipolar disorders. *Annales Medico-Psychologiques* 167 (2009) 796–802.
123. Moskvina V, Craddock N, Holmans P, et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*. mars 2009;14(3):252-60.
124. Ivleva E, Thaker G, Tamminga CA. Comparing genes and phenomenology in the major psychoses: schizophrenia and bipolar 1 disorder. *Schizophr Bull*. juill 2008;34(4):734-42.
125. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 17 janv 2009;373(9659):234-9.
126. Millet B. Psychosis and bipolar disorders neuro-imaging and genetics. *L'Encéphale* 2009, Supplément 5:168-71.
127. Pidsley R, Mill J. Epigenetic studies of psychosis: current findings, methodological approaches, and implications for postmortem research. *Biol Psychiatry*.; (2011). 15;69(2):146-56
128. 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.
129. Szyf M Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*; (2009). 49: 243-263.

130. Levenson JM DNA (cytosine-5) methyltransferase inhibitors: a potential therapeutic agent for schizophrenia. *Mol Pharmacol.*; (2007). 71(3):635-7.
131. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2004;29(4):641-8.
132. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of early life stress: clinical studies. *Semin Clin Neuropsychiatry.* avr 2002;7(2):147-59.
133. Agid O, Kohn Y, Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother.* 2000 Apr;54(3):135-41.
134. Weiss EL, Longhurst JG, Mazure CM. Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: psychosocial and neurobiological correlates. *m J Psychiatry.* 1999 Jun;156(6):816-28.
135. Mullen PE, Martin JL, Anderson JC et al. The long-term impact of the physical, emotional, and sexual abuse of children: A community study. *Child Abuse Negl*(1996): 20:7–21.
136. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *JAMA.* 7 mai 1997;277(17):1362-8.
137. Weiss JM, Stout JC, Aaron MF, et al. Depression and anxiety: role of the locus coeruleus and corticotropin-releasing factor. *Brain Res Bull.* 1994;35(5-6):561-72.
138. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* janv 1999;160(1):1-12.
139. Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology.* avr 1996;137(4):1212-8.
140. Price ML, Curtis AL, Kirby LG, Valentino RJ, Lucki I. Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juin 1998;18(6):492-502.
141. Brady LS, Whitfield HJ, Fox RJ, et al : Long-term antidepressant administration alters corticotropin-releasing hormone, tyrosine hydroxylase, and mineralocorticoid receptor gene expression in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest.* 1991;87:831– 837.
142. Brady LS, Gold P, Herkenham M, et al : The antidepressants fluoxetine, idazoxan, and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: Therapeutic implications. *Brain Res.* 1992;572:117–125.
143. De Bellis MD, Gold P, Geraciotti TD, et al : Association of fluoxetine treatment with reductions in CSF concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression. *Am J Psychiatry.* 1993;150:656–657.
144. Michelson D, Galliven E, Hill L, et al : Chronic imipramine is associated with diminished hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2601–2606.
145. Veith RC, Lewis N, Langohr JI, et al : Effect of desipramine on cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in human subjects. *Psychiatry Res.* 1993;46(1):1-8.
146. Shapero BG, Weiss RB, Burke TA, et al. Kindling of Life Stress in Bipolar Disorder: Effects of Early Adversity. *Behav Ther.* 2017;48(3):322-34.

147. Horesh N, Iancu I. A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Compr Psychiatry*. avr 2010;51(2):157-64.
148. Nold S. Prise en charge des dépressions pharmaco-résistantes associées à un stress professionnel. Thèse présentée le 24 octobre 2018, Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen.
149. Rusinek S, Servant D, Graziani P, Hautekeete M. [Is there an interpretational bias for childhood events in anxious adult patients?]. *L'Encephale*. août 1999;25(4):358-63.
150. Graziani P., Rusinek S., Servant D., Hautekeete-Sence D. et al. Validation française du questionnaire de coping « way of coping check-list-revisited » (WCCR) et analyse des événements stressants du quotidien » j. *J Thérapie Comport Cogn*. 1998; 8(3) : 100-112.
151. Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev*. mai 2003;23(3):339-76.
152. Lazarus R.S, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. 1984. (New York, Springer).
153. Zeidner M, Endler Eds N. *Handbook of Coping: Theory, Research, Applications*. Vol. New York, John Wiley&Sons. 1996. 452-484. p.
154. Hazanov- Boskovitz O. Etude du coping des adolescents dans un contexte expérimental. [Genève]: Université de Genève, faculté de psychologie et des sciences de l'éducation; 2003.
155. Lazarus R.S, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. 1984. (New York, Springer).
156. Howlett M, Doody K, Murray J, et al. Burnout in emergency department healthcare professionals is associated with coping style: a cross-sectional survey. *Emerg Med J EMJ*. sept 2015;32(9):722-7.
157. Beck JS. *Cognitive therapy of personality disorders*. *Frontiers of cognitive therapy*. 1996. Guilford Press.
158. Beck AT, Rush AJ, Shaw B et al. *Cognitive therapy of depression*. 1979. NY, Guilford Press.
159. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(6):858-73.
160. Kraepelin E. *Ziele und wege der psychiatrischen forschung*. 1919. Springer.
161. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry*. Jan-Feb 1981;22(1):11-20.
162. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999 Sep;22(3):517-34, vii
163. Trichard C, Martinot JL, Alagille M et al. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study *chol Med* . 1995 Jan;25(1):79-85.
164. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*. 15 oct 2004;82(2):253-8.
165. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry*. oct 2005;162(10):1980-2.
166. Fossati P, Coyette F, Ergis A-M et al. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord*. avr 2002;68(2-3):261-71.
167. Markela-Lerenc J, Kaiser S, Fiedler P, Weisbrod M, Mundt C. Stroop performance in depressive patients: a preliminary report. *J Affect Disord*. août 2006;94(1-3):261-7.
168. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2003;182:214-20.
169. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mars 2001;178:200-6.

170. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol.* juill 2002;43(3):239-51.
171. Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(2):217-25.
172. Elliott R., Zahn R., Deakin JFW, affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, jan 2011,36(1) :153-182
173. Moll J, de Oliveira-Souza R, Garrido GJ, et al. The self as a moral agent: linking the neural bases of social agency and moral sensitivity. *Soc Neurosci.* 2007;2(3-4):336-52.
174. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* sept 2009;23(5):551-62.
175. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Brain J of Psychiatry.* 2002.180 ;313-319.
176. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* févr 2004;161(2):262-70.
177. Robinson LJ, Ferrier Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic rereview of cross sectional evidence. 2006. *Bipolar Disord.*8 :103-16
178. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychosis: a meta analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Janv ;36(1) :112-25.
179. Bora E, Yucel M, Pantelis C, et al. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011 : 123 :165-174.
180. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. 2006. *Brain J Psychiatry* ;189 :254-9.
181. Fossati P, Harvey PO, Le Bastard G, et al. Memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatry Research.* 2004.38(2),137-144.
182. Correard N, Azorin JM, Belzeaux R. [Neurocognitive functioning in pure mania and mixed mania] *encephale.* 2013 Dec;39 Suppl 3:S157-61.
183. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, .Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord.* Feb-Mar 2007;9(1-2):114-25.
184. Motjabai R, Bromet E.J, Harvey E.J et al. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorder. 2000. *Am J Psychiatry.*157,1453-1460.
185. Sweeney J.A, Kmiec J.A, Kupfer D.J. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. 2000. *Biological Psychiatry* 48,674-685.
186. Bearden CE. Patterns of memory impairment in bipolar disorders and unipolar major depression. *Psychiatry Research.* 2005.142;139-150.
187. Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord.* 2001 Apr;3(2):88-94.
188. Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, Young AH, Ferrier IN, et al. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med.* mai 2009;39(5):725-33.

189. Ferrier IN, Chowdhury R, Thompson JM, et al. Neurocognitive function in unaffected first degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. 2004. *Bipolar Disord.* 6,319-323
190. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38(6):771-785
191. Paillière Martinot ML. Recherche en neuroimagerie et adolescence. *Rev Adolesc.* 2009.
192. Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord.* sept 2009;117(1-2):1-17.
193. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders : do they distinguish unipolar and bipolar disorder ? *Bipolar Disord.* 2002 ; 4 (2) : 80-88.
194. Botteron KN, Raichle M E, Drevets WC. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002 ; 51 (4), 342-4.
- 195 Santos MAO, Bezerra LS, Carvalho ARMR, Brainer-Lima AM. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends Psychiatry Psychother.* déc 2018;40(4):369-78.
196. Mac Master FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med.* 2004;2:2.
197. Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., et al 2003. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol. Psychiatry* 53, 338-344
198. Hastings, R.S., Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Arango, V., Mann, J., 2004. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29, 952–959 338–344
199. Ongur D, Drevets WC, Price JL : Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290–13295.
200. Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*(2002).; 7(4): 105–116.
201. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*(2006).;8(1):65-74.
202. Hajek T, Cullis J, Novak T, et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gy- rus. *Biol Psychiatry*(2013); 73(2):144–152.
203. Matsuo K, Kopecek M, Nicoletti MA, et al. New structural brain imaging endophenotype in bipolar disorder (2012).. *Mol Psychiatry*; 17:412–420.
204. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997 ; 386 (6627) : 824-7.
205. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R et al. Age, Rapid-Cycling, and Pharmacotherapy Effects on Ventral Prefrontal Cortex in Bipolar Disorder: A Cross-Sectional Study. *Biol Psychiatry.* 2006, 59(7),611-8.
206. Harrison P. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 2002; 125: 1428–49.
207. Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, *et al.* MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 287-95.
208. Wijeratne C Sachdev S Wen W. Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample. *Int Psychogeriatr.* 2013 Jan;25(1):54-60.
209. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T et al. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia : an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 1998 ; 55 (7) : 663-4.

210. Bora E, Yucel M, Pantelis C (2010). Cognitive impairment in schizophrenia and affective psy- choses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr. Bull.* ; 36(1) : 36–42.
211. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 (3) : 254-60.
212. Adler CM, Levine AD, DelBello MP. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*(2005).; 58(2): 151–157.
213. Malhi G, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al. Neuropsychological deficits and func- tional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders* (2007). 9 (1-2): 114-25.
214. Hauser P, Matochik J, Altshuler LL et al. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2000; 60: 25±32.
215. Dupont RM, Jernigan TL, Gillin JC et al. Subcortical signal hyperintensities in bipolar patients detected by MRI. *Psychiatry Res* 1987; 21:357-358.
216. Figiel GS, Knishnan KRR, Rao VP et al. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison of normal and bipolar subjects. *J Neuropsychiatry Chin Neurosci* 1991; 3:18-22.
217. McDonald WM, Knishnan KRR, Doraiswamy PM et al. Occurrence of subcortical hyperintensities in elderly subjects with mania. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 1991; 40:211-220.
218. Altshuler LL, Curran JG, Houser P, Mintz J, Denikoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1139–44.
219. Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE, et al. Basal Ganglia Volumes and White Matter Hyperintensities in Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151(3),687-93.
220. Elkis H, Friedman L, Wise A et al.. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 735–46.
221. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2000 ; 2 (3 Pt 1) : 148-64.
222. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*(1995).; 26(6): 946 – 949.
223. Rabins P, Aylward E, Holyrod S, Pearlson G (2000). MRI findings differentiate between late- onset schizophrenia and late-life mood disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 15(10): 954-960.
224. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry.* 2009;21(4):394-409.
225. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* (2011)..; 13(4): 396–405.
226. Sussmann, JE, Lymer, GKS, McKirdy, J, et al. White matter abnor- malities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic reso- nance imaging. *Bipolar Disorders* (2009).; 11(1): 11-18.
227. Houenou J, Wessa M, Douaud G et al. Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients : diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and the amygdalo-hippocampal complex. *Mol. Psychiatry*, 2007. 12 : 1001-1010.
228. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M et al. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxelbased morphometry. *Brain* 2004 ; 127 (Pt 11) : 2433-40.
229. Benedetti F, Absinta M, Rocca MA et al. (2011). Tract-specific white matter structural disruption in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 13(4):414–424.
230. Brambilla P, Bellani M, Yeh PH> Myelination in bipolar patients and the effects of mood stabilizers on brain anatomy. *Curr Pharm Des.* 2009;15(22):2632-6.

231. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, et al Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*(2012)..; 37(3): 170-84.
232. Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243: 41–46.
233. Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1998; 84: 7–15.
234. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar;46(3):243-50.
235. Drevets WC, Price JL, Simpson JR et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386 (6627), 824-7
236. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*. 2006 Nov 22;148(1):33-45.
237. Du J, Rolls ET, Cheng W Functional connectivity of the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and inferior frontal gyrus in humans. *Cortex* 2020 Feb;123:185-199.
238. Li Ct, Su TP, Wang SJ. Prefrontal glucose metabolism in medication resistant major depression. *Br J Psychiatry*. 2015 Apr;206(4):316-23.
239. Navarro V, Gastro C, Lomena F et al. Frontal Cerebral Perfusion After Antidepressant Drug Treatment Versus ECT in Elderly Patients With Major Depression: A 12-month Follow-Up Control Study. *J Clin Psychiatry*. 2004. 65 (5), 656-61
240. Fales CL, Barch DM, Rundle MM. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;63(4):377-84.
241. Matthews SC, Strigo , IA, Simmons AN. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 111 (2008) 13–20.
242. Cheng W, Rolls ET, Qiu J Functional connectivity of the human amygdala in health and in depression. *Social Cog and Aff Neuro*, 2018,557-568.
243. O'Connell RA, Van Heertum RL, Luck D et al. Single-photon Emission Computed Tomography of the Brain in Acute Mania and Schizophrenia. *J Neuroimaging* 1995, 5 (2), 101-4
244. Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET (2011). A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord*; 13(1):1-15.
245. Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD et al. Decision marking in mania : a PET study. *Brain*. 2001; 124 (Pt 12), 2550-63
246. Schecklmann M, Dresler T, Beck S et al. Reduced Prefrontal Oxygenation During Object and Spatial Visual Working Memory in Unipolar and Bipolar Depression. *Psychiatry Res*. 2011, 194 (3), 378-384.
247. Blumber HP, Leung HC, Skudlarski P et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state and trait related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60, 601-609.
248. Blumber H P , Martin A, Kauffman J et al. Fronto striatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder : preliminary observation from functional MRI. *Am J Psychiatry* 2005, 160,1345-1347.
249. Townsend J, Bookheimer SY, Folland-Ross LC> fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Res*. 2010 Apr 30;182(1):22-9.
250. Yurgelun-Todd DA, Grube SA, Kanayama et al. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000 ; 2 (3 Pt 2) : 237-48.

251. Marchand WR, Yurgelun-Todd D (2010). Striatal structure and function in mood disorders: a comprehensive review. *Bipolar Disord*; 12(8):764-85.
252. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13(9):829-57. 2.
253. Houenou J, Frommberger J, Carde S et al. Neuroimaging- based markers of bipolar disorder: evidence from two meta- analyses.
254. aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 3 févr 2009;180(3):305-13.
255. STAHL S.M. Chapitre 6 : Troubles de l'humeur. Dans *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Lavoisier, Medecine Sciences, traduction de la 4ème édition américaine. Paris; 2015.
256. Purves D, traduit Coquery FM, Gailly P, Tajeddine N. *Neurosciences*. De Boeck, 6ème édition. 2019.
257. Fundamentals of neurobiology | Lundbeck Institute Campus [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://institute.progress.im/en/content/fundamentals-neurobiology>.
258. <https://sience7.blogspot.com/2016/11/ii-les-voies-dopaminergiques.html>
259. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*. 16 déc 2008;195(1):198-213.
260. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2002;71(4):533-54.
261. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*. 2001;52:503-17.
262. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry*. oct 1981;38(10):1160-80.
263. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1997;54(7):597-606.
264. Gajcy K, Lochyński S, Librowski T. A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. *Curr Med Chem*. 2010;17(22):2338-47.
265. Yoon SJ, Lyoo IK, Haws C, Kim T-S, Cohen BM, Renshaw PF. Decreased glutamate/glutamine levels may mediate cytidine's efficacy in treating bipolar depression: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juin 2009;34(7):1810-8.
266. Krystal JH, Sanacora G, Blumberg H, Anand A, Charney DS, Marek G, et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S71-80.
267. Monahan JB, Corpus VM, Hood WF, Thomas JW, Compton RP. Characterization of a [3H]glycine recognition site as a modulatory site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex. *J Neurochem*. août 1989;53(2):370-5.
268. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2000;47(4):351-4.

269. Parkes JD, Zilkha KJ, Marsden P, Baxter RC, Knill-Jones RP. Amantadine dosage in treatment of Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 30 mai 1970;1(7657):1130-3.
270. Bode L, Dietrich DE, Stoyloff R, Emrich HM, Ludwig H. Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression. *Lancet Lond Engl.* 18 janv 1997;349(9046):178-9.
271. Kornhuber J, Quack G, Danysz W, Jellinger K, Danielczyk W, Gsell W, et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology.* juill 1995;34(7):713-21.
272. Rizzo M, Morselli PL. Amantadine-induced aggressiveness. *Br Med J.* 1 juill 1972;3(5817):50.
273. Godin Y, Heiner L, Mark J, Mandel P. Effects of DI-n-propylacetate, and anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J Neurochem.* juin 1969;16(3):869-73.
274. Sawaya MC, Horton RW, Meldrum BS. Effects of anticonvulsant drugs on the cerebral enzymes metabolizing GABA. *Epilepsia.* nov 1975;16(4):649-55.
275. Swann AC, Petty F, Bowden CL, Dilsaver SC, Calabrese JR, Morris DD. Mania: gender, transmitter function, and response to treatment. *Psychiatry Res.* 18 oct 1999;88(1):55-61.
276. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* janv 2003;28(1):182-92.
277. Berrettini WH, Nurnberger JI, Hare TA, Simmons-Alling S, Gershon ES, Post RM. Reduced plasma and CSF gamma-aminobutyric acid in affective illness: effect of lithium carbonate. *Biol Psychiatry.* févr 1983;18(2):185-94.
278. Lee B-H, Kim Y-K. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig.* déc 2010;7(4):231-5.
279. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* août 2005;6(8):603-14.
280. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.*; 9(4): 519–525.
281. Ernst C, Deleva V, Deng X, Sequeira A, Pomarenski A, Klempan T, et al. Alternative splicing, methylation state, and expression profile of tropomyosin-related kinase B in the frontal cortex of suicide completers. *Arch Gen Psychiatry.* janv 2009;66(1):22-32.
282. Mellstrom B, Torres B, Link WA, Naranjo JR. The BDNF gene: exemplifying complexity in Ca²⁺-dependent gene expression. *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16(1-2):43-9.
283. Mellström B, Naranjo JR. Mechanisms of Ca(2+)-dependent transcription. *Curr Opin Neurobiol.* juin 2001;11(3):312-9.
284. Miller FD, Kaplan DR. Neurotrophin signalling pathways regulating neuronal apoptosis. *Cell Mol Life Sci CMLS.* juill 2001;58(8):1045-53.

- Sandler M. Neurotrophins: possible role in affective disorders. *Hum Psychopharmacol.* janv 2001;16(1):61-■
- Lee B-H, Kim Y-■ The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig.* déc 2010;7(4):231-5.
287. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock.
288. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry.* août 2003;60(8):804-15.
289. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. *Int J Neuropsychopharmacol.* déc 2008;11(8):1047-61.
290. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* janv 2009;43(3):247-54.
291. Manji H Depression, III: treatments. *Am J Psychiatry*(2003).; 160(1):24.
292. David et al., 2009. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, Wang JW et al. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62(4):479-93.
293. Duman RS, Charney DS. Cell atrophy and loss in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1083–4.
294. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and anti-depressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46:1181–91.
295. Aydemir, AO. Deveci, O.E. Taskin, F. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: a comparative study with major depressive disorder, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31 (5) (2007) 1023–1026.
296. B.H. Lee, H. Kim, S.H. Park, Y.K. Kim, Decreased plasma BDNF level in depressive patients, *J. Affect. Disord.* 101 (1–3) (2007) 239–244.
297. B.H. Lee, Y.K. Kim, The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment, *Psychiatry Investigation* 7 (4) (2010) 231–235.
298. R. Banerjee, A.K. Ghosh, B. Ghosh, S. Bhattacharyya, A.C. Mondal, Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain, *Clin. Med. Insights Pathol.* 6 (2013) 1–11.
299. W. Hong, J. Fan, C. Yuan, C. Zhang, Y. Hu, D. Peng, et al., Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression, *Neuroreport* (2014).
300. X. Shen, M. Qian, Y. Yuan, J. Sun, H. Zhong, J. Yang, et al., Research on association of BDNF gene Val66Met polymorphism with efficacy of antidepressants and plasma BDNF level, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 31 (2) (2014) 196–200.
301. F. Duclot, M. Kabbaj, Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants, *J. Exp. Biol.* 218 (1) (2015) 21–31.
302. R. Ghosh, R. Gupta, M.S. Bhatia, A.K. Tripathi, L.K. Gupta, Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine, *Asian J. Psychiatry* 18 (2016) 37–41.
303. R. Gupta, K. Gupta, A.K. Tripathi, M.S. Bhatia, L.K. Gupta, Effect of mirtazapine treatment on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α in patients of major depressive disorder with severe depression, *Pharmacology* 97 (3–4) (2016) 184–188.

304. C. Aston, L. Jiang, B.P. Sokolov, Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder, *Mol. Psychiatry* 10 (3) (2005) 309–322.
305. W.M. Tian, J. Zhang, K. Zhang, H. Yang, Y. Sun, Y. Shen, et al., A study of the functional significance of epidermal growth factor in major depressive disorder, *Psychiatr. Genet.* 22 (4) (2012) 161–167.
306. E. Milanesi, A. Minelli, N. Cattane, A. Cattaneo, C. Mora, A. Barbon, et al., ErbB3 mRNA leukocyte levels as a biomarker for major depressive disorder, *BMC Psychiatry* 12 (2012) 145.
307. Xiong, Y. Zeng, J. Wan, D.H. XiaoHan, D. Tan, J. Lu, et al., The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia, *Psychiatry Res.* 189 (1) (2011) 72–76.
308. B.S. Diniz, A.L. Teixeira, R. Machado-Vieira, L.L. Talib, W.F. Gattaz, O.V. Forlenza, Reduced serum nerve growth factor in patients with late-Life depression, *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21 (5) (2013) 493–496.
309. M. Martino, G. Rocchi, A. Escelsior, P. Contini, S. Colicchio, D. de Berardis, et al., NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine, *Psychoneuroendocrinology* 38 (9) (2013) 1824–1828.
310. C.D. Wiener, S. Ferrica de Mello, F. Pedrotti Moreira, G. Bittencourt, J.F. de Oliveira, M. Lopez Molina, et al., Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk, *J. Affect. Disord.* 184 (2015) 245–248.
311. C.A. Turner, E.L. Gula, L.P. Taylor, et al., Antidepressant-like effects of intracerebroventricular FGF2 in rats, *Brain Res.* 1224 (2008) 63–68.
312. M. Mitschelen, H. Yan, J.A. Farley et al., Long-term deficiency of circulating and hippocampal insulin-like growth factor I induces depressive behavior in adult mice: a potential model of geriatric depression, *Neuroscience* 185 (2011) 50–60.
313. C.A. Turner, R.C. Thompson, W.E. Bunney, et al., Altered choroid plexus gene expression in major depressive disorder, *Front. Hum. Neurosci.* 8 (2014) 238.
314. F. Lin, J. Suhr, S. Diebold, K.L. Heffner, Associations between depressive symptoms and memory deficits vary as a function of insulin-like growth factor (IGF-1) levels in healthy older adults, *Psychoneuroendocrinology* 42 (2014) 118–123.
315. Y. Cheng, R.M. Rodriguiz, S.R.K. Murthy, et al., Neurotrophic Factor- α 1 prevents stress-induced depression through enhancement of neurogenesis and is activated by rosiglitazone, *Mol. Psychiatry* 20 (6) (2015) 744–754.
316. J. Isung, S. Aeinband, F. Mobarrez, B. et al., Low vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in cerebrospinal fluid of suicide attempters, *Transl. Psychiatry* 2 (2012) e196.
317. Z. Kotan, E. Sarandol, E. Kirhan, G. Ozkaya, S. Kirli, Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features, *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2 (2) (2012) 65–74.
318. D. Berent, M. Macander, J. Szemraj, et al. Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins, *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* 74 (1) (2014) 82–90.
319. R. Musil, M.J. Schwarz, M. Riedel, et al., Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression—no influence of celecoxib treatment, *J. Affect. Disord.* 134 (1–3) (2011) 217–225.
320. L. Sutcgil, C. Oktenli, U. Musabak, et al., Pro- and anti-Inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy, *Clin. Dev. Immunol.* 2007 (2007) 76396.

321. M. Choi, H. Son, Effects of serotonin on erythropoietin expression in mouse hippocampus, *Exp. Neurobiol.* 22 (1) (2013) 45–50.
322. K.W. Miskowiak, M. Vinberg, L. Glerup, , et al., Neural correlates of improved executive function following erythropoietin treatment in mood disorders, *Psychol. Med.* (2016) 1–13 FirstView.
323. B.S. Fernandes, C.S. Gama, K.M. Cereser, et al., Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis, *J. Psychiatr. Res.* 45 (8) (2011) 995–1004.
324. B.S. Fernandes, C.S. Gama, K.M. Cereser, et al., Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis, *J. Psychiatr. Res.* 45 (8) (2011) 995–1004.
325. M.A. Rabie, M. Mohsen, M. Ibrahim, et al. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder, *J. Affect. Disord.* 162 (2014) 67–72.
326. A. Piccinni, A. Veltri, D. Costanzo, et al., Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during mixed episodes of bipolar disorder, *J. Affect. Disord.* 171 (2015) 167–170.
327. X. Liu, T. Zhang, S. He, B. Hong, et al., Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder, *Psychiatry Res.* (2014).
328. A. Piccinni, A. Veltri, D. Costanzo, et al., Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during mixed episodes of bipolar disorder, *J. Affect. Disord.* 171 (2015) 167–170.
329. K. Munkholm, M. Vinberg, L.V. Kessing, Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis, *Mol. Psychiatry* 21 (2) (2016) 216–228.
330. A.B. Cunha, B.N. Frey, A.C. Andreazza, et al., Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes, *Neurosci. Lett.* 398 (3) (2006) 215–219.
331. Berk M (2009). Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 12(4): 441–445.
332. Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. (2010). From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Medical Journal of Australia*, 193 (4) : 36-40.
333. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* ; 35(3) : 804–817.
334. H. Yamamori, T. Ishima, Y. Yasuda, , et al., Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population, *Neurosci. Lett.* 612 (2016) 167–171.
335. J.G. Fiedorowicz, A.R. Prossin, C.P. Johnson, et al. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder, *J. Affect. Disord.* 187 (2015) 172–178.
336. K.-Y. Tu, M.-K. Wu, Y.-W. Chen, et al., Significantly higher peripheral insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder or bipolar disorder than in healthy controls: a meta-analysis and review under guideline of PRISMA, *Medicine* 95 (4) (2016) e2411.
337. Les Facteurs endocriniens du caractère, Masson et Cie, libraires de l'Académie de médecine. 1926.
338. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(2):230-1.
339. Nemeroff CB, Widerlöv E, Bissette G, Walléus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 14 déc 1984;226(4680):1342-4.

340. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. oct 1994;60(4):436-44.
341. Bissette G, Klimek V, Pan J, Stockmeier C, Ordway G. Elevated concentrations of CRF in the locus coeruleus of depressed subjects. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. juill 2003;28(7):1328-35.
342. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry*. avr 1987;44(4):328-36.
343. Purba JS, Hoogendijk WJ, Hofman MA, Swaab DF. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1996;53(2):137-43.
344. Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatry*. sept 1976;33(9):1051-8.
345. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1981;38(1):15-22.
346. Holsboer S, Muller OA, Doerr HG. ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in depressive illness: relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone suppression. *Psychoneuroendocrinology*. 1984;9(2):147-60.
347. Kunugi H, Urushibara T, Nanko S. Combined DEX/CRH test among Japanese patients with major depression. *J Psychiatr Res*. avr 2004;38(2):123-8.
348. Watson S, Gallagher P, Smith MS, et al. The dex/CRH test--is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology*. août 2006;31(7):889-94.
349. Heuser I, A Yassouridis, F Holsboer. The Combined dexamethasone/CRH Test: A Refined Laboratory Test for Psychiatric Disorders
350. Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, et al. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry*. 1 juin 2002;51(11):922-30.
351. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, et al. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 2009;194(4):342-9.
352. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. mars 2011;73(2):114-26.
353. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 2004;184:496-502.
354. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2001;49(12):1023-39.
355. Butler PD, Weiss JM, Stout JC, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. janv 1990;10(1):176-83.
356. Conrad CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci*. 2008;19(6):395-411.
357. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev*. août 1986;7(3):284-301.

358. McEwen BS. Re-examination of the glucocorticoid hypothesis of stress and aging. *Prog Brain Res.* 1992;93:365-81; discussion 382-383.
359. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature.* 30 nov 1968;220(5170):911-2.
360. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Uptake of corticosterone by rat brain and its concentration by certain limbic structures. *Brain Res.* nov 1969;16(1):227-41.
361. Sánchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR. Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 juin 2000;20(12):4657-68.
362. Dunn JD, Orr SE. Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. *Exp Brain Res.* 1984;54(1):1-6.
363. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* mai 1985;5(5):1222-7.
364. Joëls M, Karst H, Alfarez D, et al. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress Amst Neth.* déc 2004;7(4):221-31.
365. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS. Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci.* févr 2003;17(4):879-86.
366. Rosenbrock H, Koros E, Bloching A, et al. Effect of chronic intermittent restraint stress on hippocampal expression of marker proteins for synaptic plasticity and progenitor cell proliferation in rats. *Brain Res.* 8 avr 2005;1040(1-2):55-63.
367. Sunanda null, Rao MS, Raju TR. Effect of chronic restraint stress on dendritic spines and excrescences of hippocampal CA3 pyramidal neurons--a quantitative study. *Brain Res.* 2 oct 1995;694(1-2):312-7.
368. Nichols NR, Zieba M, Bye N. Do glucocorticoids contribute to brain aging? *Brain Res Brain Res Rev.* nov 2001;37(1-3):273-86.
369. Magariños AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience.* nov 1995;69(1):83-8.
370. Kitraki E, Kremmyda O, Youlatos D, Alexis M, Kittas C. Spatial performance and corticosteroid receptor status in the 21-day restraint stress paradigm. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2004;1018:323-7.
371. Nishimura K, Makino S, Tanaka Y, Kaneda T, Hashimoto K. Altered expression of p53 mRNA in the brain and pituitary during repeated immobilization stress: negative correlation with glucocorticoid receptor mRNA levels. *J Neuroendocrinol.* janv 2004;16(1):84-91.
372. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* oct 1984;81(19):6174-7.
373. Conrad CD. What is the functional significance of chronic stress-induced CA3 dendritic retraction within the hippocampus? *Behav Cogn Neurosci Rev.* mars 2006;5(1):41-60.
374. Robel P, Baulieu EE. Neuro-steroids: 3,8-hydroxy-.6.5-derivatives in the rodent brain. *Neurochem Int* 1985 ; 7 : 953-8.
375. Robel P, Bourreau E, Corpéchet C, et al. Neuro-steroids: 3,8-hydroxy-.6.5-derivatives in rat and monkey brain. *J Steroid Bio chem* 1987 ; 27 : 649-55.
376. Baulieu EE. Steroid hormones in the brain : several mechanisms ? In : Fuxe K, Gustafsson JA, Wetterberg L, eds. *Steroid Hormone Regulation of the Brain.* Oxford : Pergamon Press, 1981 : 3-14.

377. Baulieu EE, Robel P, Vatier O, et al. Neuro steroids: pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the brain. In : Fuxe K, Agnati LF, eds. Receptor interactions. MacMillan Press, 1987; 48: 89-104.
378. Lanthier A, Patwardhan VV. Sex steroids and 5-en-3/3-hydroxysteroids in specific regions of the human brain and cranial nerves. *J Steroid Biochem* 1986 ; 25 : 445-9.
379. Lacroix C, Fiet J, Benais JP, et al. Simultaneous radioimmunoassay of progesterone, androst-4-enedione, pregnenolone, dehydroepiandrosterone and 17-hydroxyprogesterone in specific regions of human brain. *J Steroid Biochem* 1987 ; 28 : 317-25.
380. Stumpf W.E., Sar M. Steroid hormone target sites in the brain: the differential distribution of estrogen, progestin, androgen and glucocorticosteroid receptors. *J Steroid Biochem* 1976 ; 7 : 1163-70.
381. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Mol Brain Res* 53: 120-129, 1998.
382. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 44: 839-850, 1998.,
383. Sumner B E H, Fink G. Estrogen increases the density of 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 54: 15-20, 1995.
384. Thomas M, Bland DA, Clarke CH. Estrogen regulation of serotonin (5-HT) transporter and 5-HT_{1A} receptor mRNA in female rat brain. *Abstr Soc Neurosci* 23: 1501, 1997.
385. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, Leondires MP, Greer PJ, Lopresti B, Loucks TL, Berga SL. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry* 48: 854-860, 2000.
386. Shulman LM. Is there a connection between estrogen and Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 8: 289-295, 2002.
387. Kulkarni J, Gurvich C, Lee SJ, et al. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 35: 1142-1147, 2010.
388. Di Paolo T, Poyet P, Labrie F. Prolactin and estradiol increase striatal dopamine receptor density in intact, castrated and hypophysectomized rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6: 377-382, 1982.
389. Morissette M, Di Paolo T. Sex and estrous cycle variations of rat striatal dopamine uptake sites. *Neuroendocrinology* 58: 16-22, 1993.
390. Becker JB. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 64: 803-812, 1999.
391. Zhang D, Yang S, Yang C, et al. Estrogen regulates responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 199: 625-635, 2008.,
392. Blum M, McEwen BS, Roberts JL. Transcriptional analysis of tyrosine hydroxylase gene expression in the tuberoinfundibular dopaminergic neurons of the rat arcuate nucleus after estrogen treatment. *J Biol Chem* 262: 817-821, 1987.
393. Pasqualini C, Leviel V, Guibert B, et al. Inhibitory actions of acute estradiol treatment on the activity and quantity of tyrosine hydroxylase in the median eminence of ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 3: 575-580, 1991.
394. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB. Estrogen in severe mental illness: A potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry* 65: 955-960, 2008.
395. Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroid regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: Implications for female reproductive physiology. *Horm Behav* 40: 169-177, 2001.

396. Karkanas GB, Etgen AM. Estradiol attenuates $\alpha 2$ -adrenoceptor-mediated inhibition of hypothalamic norepinephrine release
397. Petitti N, Etgen AM. Alpha 1-adrenoceptor augmentation of beta-stimulated cAMP formation is enhanced by estrogen and reduced by progesterone in rat hypothalamic slices. *J Neurosci* 10: 2842–2849, 1990.
398. Ungar S, Makman MH, Morris SA, Etgen AM. Estrogen uncouples beta-adrenergic receptor from the stimulatory guanine nucleotide-binding protein in female rat hypothalamus. *Endocrinology* 133: 2818–2826, 1993.
399. Shansky RM, Bender G, Arnsten AFT. Estrogen prevents norepinephrine alpha-2a receptor reversal of stress-induced working memory impairment. *Stress* 12: 457–463, 2009.
400. Kiss Á, Delattre AM, Pereira SIR. 17β -Estradiol replacement in young, adult and middle-aged female ovariectomized rats promotes improvement of spatial reference memory and an antidepressant effect and alters monoamines and BDNF levels in memory- and depression-related brain areas. *Behav Brain Res* 227: 100–108, 2012.
401. Sohrabji F, Miranda RC, Toran-Allerand CD. Estrogen differentially regulates estrogen and nerve growth factor receptor mRNAs in adult sensory neurons. *J Neurosci* 14: 459–471, 1994.
402. McClure RES, Barha CK, Galea LAM. 17β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 63: 144–157, 2013.
403. Bryant DN, Dorsa DM. Roles of estrogen receptors alpha and beta in sexually dimorphic neuroprotection against glutamate toxicity. *Neuro-science* 170: 1261–1269, 2010.
404. Green PS, Gridley KE, Simpkins JW. Nuclear estrogen receptor-independent neuroprotection by estratrienes: A novel interaction with glutathione. *Neuroscience* 84: 7–10, 1998.
405. Mooradian AD. Antioxidant properties of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 45: 509–511, 1993.
406. Biggio G, Follesa P, Sanna E, et al. GABAA-receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol* (2001) 46207–46241.
407. Dong E, Matsumoto K, Uzunova V, et al. A Brain 5alpha-dihydroprogesterone and allopregnanolone synthesis in a mouse model of protracted social isolation. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98(5): 2849–2854.
408. Griffin LD, Mellon SH (1999) Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(23): 13512–13517.
409. Sundström I, Backstrom T (1998) Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinol* 23(1): 73–88.
410. Blyth BJ, Hauger RL, Purdy RH, Amico JA (2000) The neurosteroid allopregnanolone modulates oxytocin expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278(3): R684–R691.
411. Giammanco M, Garden Tabacchi, Santo Giammanco, Testosterone and aggressiveness. *Med Sci Monit*. 2005 Apr;11(4):RA136-45. Epub 2005 Mar 24.
412. Dan Dai D, Qiao-Chu Li, Qiong-Bin Zhu, et al. Direct Involvement of Androgen Receptor in Oxytocin Gene Expression: Possible Relevance for Mood Disorders *Neuropsychopharmacology*. 2017 Sep; 42(10): 2064–2071.
413. Benton T, Staab, J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann. Clin. Psychiatry* (2007). 19, 289–303.
414. Goldberg, D. The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry* (2010). 9, 16–20.
415. Dantzer R, Walker AK Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression? *J. Neural. Transm. Vienna* (2014). 121, 925–932.

416. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2011). 35, 760–768.
417. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015. Dec 17;9:476.
418. Müller, N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*(1998). 22, 1–33.
419. Tynan RJ, Beynon SB, Hinwood M et al. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. *Acta Neuropathol* (2013). 126, 75–91.
420. Yang P, Gao Z, Zhang H et al. Changes in proinflammatory cytokines and white matter in chronically stressed rats. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* (2015).. 11, 597–607.
421. Stockmeier CA, Rajkowska G. Cellular abnormalities in depression: evidence from postmortem brain tissue. *Dialogues Clin. Neurosci.* (2004). 6, 185–197.
422. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* (2007). 6, 219–233.
423. Serafini, G., Rihmer, Z., and Amore, M. (2015). The role of glutamate excitotoxicity and neuroinflammation in depression and suicidal behavior: focus on microglia cells. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2, 127–130.
424. Yirmiya, R., Rimmerman, N., and Reshef, R et al. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci.* (2015). 38, 637–658.
425. Hamidi M, Drevets, WC, Price, JL Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol. Psychiatry*(2004). 55, 563–569.
426. Altshuler LL, Abulseoud OA, Foland-Ross L et al. Amygdala astrocyte reduction in subjects with major depressive disorder but not bipolar disorder. *Bipolar Dis*(2010).. 12, 541–549.
427. Walker FR, Nilsson M, Jones K. Acute and chronic stress- induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr. Drug Targets* (2013). 14, 1262–1276.
428. Nimmerjahn, A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*(2005). 308, 1314–1318.
429. Kettenmann H., Hanisch, UK, Noda M et al. Physiology of microglia. *Physiol. Rev* (2011).. 91, 461–553.
430. Gemma C, Bachstetter, AD. The role of microglia in adult hippocampal neurogenesis. *Front. Cell. Neurosci.* (2013). 7:229.
431. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav. Immun.* (2014). 42, 50–59.
432. Roman A, Kreiner G, Nalepa I. Macrophages and depression - a misalliance or well-arranged marriage? *Pharmacol. Rep.* (2013). 65, 1663–1672.
433. Liu H, Kaur J, Dashtipour K, et al. Suppression of hippocampal neurogenesis is associated with developmental stage, number of perinatal seizure episodes and glucocorticosteroid level. *Exp. Neurol.* (2003). 184, 196–213.
434. Song C, Wang H. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2011). 35, 760–768.
435. Borsody MK, Weiss JM. Alteration of locus coeruleus neuronal activity by interleukin-1 and the involvement of endogenous corticotropin-releasing hormone. *Neuroimmunomodulation.* 2003 2002;10(2):101-21.

436. Borsody MK, Weiss JM. The effects of endogenous interleukin-1 bioactivity on locus coeruleus neurons in response to bacterial and viral substances. *Brain Res.* 8 mai 2004;1007(1-2):39-56.
437. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988 240, 321 – 324.
438. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2005). 29, 201–217.
439. O'Brien S M, Scully P, Fitzgerald P et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J. Psychiatr. Res* (2007).. 41, 326–331.
440. Song C, Halbreich U, Han C et al Imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines and between Th1 and Th2 cytokines in depressed patients: the effect of electroacupuncture or fluoxetine treatment. *Pharmacopsychiatry* (2009). 42, 182–188.
441. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* (2010). 67, 446–457.
442. Liu Y, Chung-Man Ho R, Anselm M. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Psychiatr Res.* Apr-Jun 2007;41(3-4):326-31.
443. Jegouzo X. Diagnostic et caractérisation de la démence dans une cohorte de patients avec trouble bipolaire et d'âge moyen. Thèse présentée le 20 Octobre 2014. Université de Rouen de médecine et pharmacie.
444. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, et al. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53(2):157– 165.
445. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2009b ; 116(3) : 214–217.
446. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(1): 15–25.
447. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J. Clin. Psychiatry*(2009b).; 70(8): 1078–1090.
448. Bavaresco DV, da Rosa MI, Uggioni MLR, Ferraz SD, Pacheco TR, Toé HCZD, et al. Increased inflammatory biomarkers and changes in biological rhythms in bipolar disorder: A case-control study. *J Affect Disord.* 15 juin 2020;271:115-22.
449. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 5 sept 2013;150(2):456-9.
450. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy U, et al. Levels of TNF- α , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol.* mars 2013;28(2):160-7.
451. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* sept 2014;56:18-27.
452. Rosenblat JD, Brietzke E, Mansur RB et al. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder : evidence, pathophysiology and treatment implications. *J Affect Disord.* 2015 Dec 1;188:149-59.
453. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry.* août 2014;171(8):829-43.

454. Lin K, Shao R, Wang R, Lu W, Zou W, Chen K, et al. Inflammation, brain structure and cognition interrelations among individuals with differential risks for bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 1 janv 2020;83:192-9.
455. Padmos RC, Hillegers MHJ, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJT, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry.* avr 2008;65(4):395-407.
456. Krügel U, Fischer J, Radicke S, et al. Antidepressant effects of TNF- α blockade in an animal model of depression. *J Psychiatr Res.* 1 mai 2013;47(5):611-6.
457. Valvassori SS, Dal-Pont GC, Tonin PT et al. Coadministration of lithium and celecoxib attenuates the behavioral alterations and inflammatory processes induced by amphetamine in an animal model of mania. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;183:56-63.
458. Wieck A, Grassi-Oliveira R, do Prado CH, Rizzo LB et al. (2013). Differential neuroendocrine and immune responses to acute psychosocial stress in women with type 1 bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.*; 34: 47–55.
459. Do Prado CH, Rizzo LB, Wieck A, Lopes RP, Teixeira AL, Grassi-Oliveira R, Bauer ME (2013). Reduced regulatory T cells are associated with higher levels of Th1/TH17 cytokines and activated MAPK in type 1 bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*; 38(5): 667–676.
460. Landreau F, Galeano P, Caltana LR et al. (2012). Effects of two commonly found strains of influenza A virus on developing dopaminergic neurons, in relation to the pathophysiology of schizophrenia. *PLoS One*; 7(12):e51068.
461. Griffiths DJ (2001). Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.*;2(6).
462. Sutkowski N, Conrad B, Thorley-Lawson DA, Huber BT. Epstein-Barr virus transactivates the human endogenous retrovirus HERV-K18 that encodes a superantigen. *Immunity*;15(4):579- 89.
463. Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, McIntyre RS, Bauer ME, Brietzke E (2014). The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev.*;42:157-69.
464. Felix Plater. *Observationum, in hominis affectibus plerisque, corpori et animo, functionum laesione, dolore, aliave molestia et vitio incommodantibus, libri tres, ad Praxeos illius tractatus tres... accommodati.* Impensis Ludv. König. 1614.
465. Antoine Louis. *Mémoire sur les tumeurs fongueuses de la duremère.* Paris, académie royal de chirurgie; 1774.
466. Barthélemy EJ, Sarkiss CA, Lee J, Shrivastava RK. The historical origin of the term « meningioma » and the rise of nationalistic neurosurgery. *J Neurosurg.* 2016;125(5):1283-90.
467. Cushing H, Eisenhart L. *Meningiomas; their classification, regional behavior, life history, and surgical end result.* Charles C Thomas. Springfield, Illinois; 1938.
468. Ferracci FX. *Facteurs de risque de recidive des meningiomes de grade II : analyse retrospective chez 68 patients operes au chu de Rouen.* Presentee le 8 septembre 2017. Université de la fac de rouen de medecine et pharmacie.
469. Klaus Joachim Zulch. *Histological typing of tumours of the central nervous system.* World Health Organization. 1979.
470. Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumours of the nervous system. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* janv 2001;8(1):1-3.
471. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997 Dec;21(12):1455–65.

472. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer*. 1999 May 1;85(9):2046-56.
473. Simon M, Boström J, Koch P, Schramm J. Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2006;77(6):767-73.
474. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. août 2007;114(2):97-109.
475. Cushing H, Eisenhart L. Meningiomas; their classification, regional behavior, life history, and surgical end result. Charles C Thomas. Springfield, Illinois; 1938.
476. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol*. nov 2012;14 Suppl 5:v1-49.
477. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol*. nov 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
478. Cea-Soriano L, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology*. 2012;39(1):27-34.
479. Longstreth WT, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*. 1 août 1993;72(3):639-48.
480. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet Lond Engl*. 8 mai 2004;363(9420):1535-43.
481. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. avr 1987;27(4):319-22.
482. Cordera S, Bottacchi E, D'Alessandro G, Machado D, De Gonda F, Corso G. Epidemiology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two decades. *J Neurol*. mars 2002;249(3):281-4.
483. Crowley MJ, O'Brien DF. Epidemiology of tumours of the central nervous system in Ireland. *Ir Med J*. mai 1993;86(3):87-8.
484. Davis FG, Malinski N, Haenszel W, Chang J, Flannery J, Gershman S, et al. Primary brain tumor incidence rates in four United States regions, 1985-1989: a pilot study. *Neuroepidemiology*. 1996;15(2):103-12.
485. Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llena JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. avr 1987;27(4):319-22.
486. Krampla W, Newrkla S, Pfisterer W, Jungwirth S, Fischer P, Leitha T, et al. Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-old patients: results of the Transdanube Ageing Study (VITA). *Cancer*. 15 mars 2004;100(6):1208-12.
487. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 1 nov 2007;357(18):1821-8.
488. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. mai 2000;92(5):766-70.
489. Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg*. oct 2006;105(4):538-43.
490. Couldwell WT. Asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. oct 2006;105(4):536-7; discussion 537.

491. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, et al. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol.* sept 2007;84(2):189-99.
492. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Erratum to: Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol.* 2017;131(3):547.
493. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol.* sept 1996;29(3):197-205.
494. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology.* 1989;8(6):283-95.
495. Longstreth WT, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer.* 1 août 1993;72(3):639-48.
496. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet Lond Engl.* 8 mai 2004;363(9420):1535-43.
497. Muskens IS, Wu AH, Porcel J, Cheng I, Le Marchand L, Wiemels JL, et al. Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort. *Neuro-Oncol.* 18 2019;21(4):498-507.
498. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer.* 8 juill 2008;99(1):185-90.
499. Ismail MB, Rousselot C, Francois P. Meningiomes intracraniens. *EMC Neurologie* janvier 2005
500. Sanson M. [A new tumor suppressor gene responsible for type 2 neurofibromatosis is inactivated in neurinoma and meningioma]. *Rev Neurol (Paris).* janv 1996;152(1):1-10.
501. Sato T, Sekido Y. NF2/Merlin Inactivation and Potential Therapeutic Targets in Mesothelioma. *Int J Mol Sci.* 26 mars 2018;19(4).
502. James MF, Han S, Polizzano C, Plotkin SR, Manning BD, Stemmer-Rachamimov AO, et al. NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Mol Cell Biol.* août 2009;29(15):4250-61.
503. Shen NF, Niida Y, Beauchamp R et al. Inactivation patterns of NF2 and DAL1/4.1B in sporadic meningioma. *Cancer Gene Cytogene* 2005;162:135-9.
504. Ruiz J, Martinez A, Hernandez S. Clinicopathological variables, immunophenotype, chromosome 1p36 loss and tumor recurrence of 247 meningiomas grade I and II. *Histol Histopathol* 2010;25:341-9.
505. Boldrini L, Pistolesi S, Gisfredi S et al. Telomerase in intracranial meningiomas. *Int J Mol Med* 2003;12:943-7.
506. Alexiou GA, Markoula S, Gogou P, Kyritsis AP. Genetic and molecular alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg.* mai 2011;113(4):261-7.
507. Aavikko M, Li S-P, Saarinen S, Alhopuro P, Kaasinen E, Morgunova E, et al. Loss of SUFU function in familial multiple meningioma. *Am J Hum Genet.* 7 sept 2012;91(3):520-6.
508. Minouk J Schoemaker, Anthony J Swerdlow, Craig D Higgins. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 239–46.
509. Berg-Beckhoff G, Schuz J, Blettner M. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (interphone, study group, Germany). *Eur J Epidemiol.* 2009;24(8):433-40.
510. Linos E, Raine T, Alonso A. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 17;99(20):1544-50.

511. Hale G, Davies E, Grindlay DJC et al. What s new in atopic eczema ? An analysis of systematic reviews published in 2017: epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Dec;44(8):868-873.
512. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ. History of allergic disease and risk of meningioma. *Am J of Epi* 2007 Mar 1;165(5):477-85.
513. Brenner AV, Linet MS, Fine HA et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer.* 2002 May 10;99(2):252-9.
514. Muskens IS, Wu AH, Porcel J. Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort *Neuro Oncol.* 2019 Mar 18;21(4):498-507.
515. Seliger C, Meier CR, Becker C. Diabetes, use of metformin and the risk of meningioma. *PloS One.* 2017 Jul 14;12(7):e0181089.
516. Michaud DS, Bove G, Gallo V et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Sep;4(9):1385-92.
517. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology.* 13 oct 2015;85(15):1342-50.
518. Strain G, Zumoff B, Rosner W, Pi-Sunyer X. The relationship between serum levels of insulin and sex hormone-binding globulin in men: the effect of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1994;79(4):1173-6.
519. Schneider HJ, Saller B, Klotsche J, März W, Erwa W, Wittchen H-U, et al. Opposite associations of age-dependent insulin-like growth factor-I standard deviation scores with nutritional state in normal weight and obese subjects. *Eur J Endocrinol.* mai 2006;154(5):699-706.
520. Gunnell D, Oliver SE, Donovan JL, Peters TJ, Gillatt D, Persad R, et al. Do height-related variations in insulin-like growth factors underlie the associations of stature with adult chronic disease? *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):213-8.
521. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
522. Ragel BT, Jensen RL, Couldwell WT. Inflammatory response and meningioma tumorigenesis and the effect of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):E7.
523. Inskip PD, Mellekjaer L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control CCC.* janv 1998;9(1):109-16.
524. Phillips LE, Koepsell TD, van Belle G, Kukull WA, Gehrels J-A, Longstreth WT. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. *Neurology.* 25 juin 2002;58(12):1849-52.
525. Preston-Martin S, Paganini-Hill A, Henderson BE, Pike MC, Wood C. Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst.* juill 1980;65(1):67-73.
526. Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. *Eye Brain.* 2018;10:85-99.
527. Annegers JF, Laws ER, Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery.* mars 1979;4(3):203-6.
528. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH. Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. II. Case-control study. *Am J Epidemiol.* mai 1970;91(5):467-85.

529. Berleuer MP, Cordier S. The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *Cancer Causes Control CCC*. mai 1995;6(3):240-56.
530. Gosztonyi, G., F. Slowik, et al. "Intracranial meningiomas developing at long intervals following low-dose X-ray irradiation of the head." *J Neurooncol* (2004). 70(1): 59-65.
531. Claus BE, Calvocoressi L, Bondy ML. Dental x-rays and risk of meningioma 2012 Sep 15;118(18):4530-7).
532. Navas-Acién A, Pollán M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. déc 2002;11(12):1678-83.
533. Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2005;161(6):526-35.
534. Lahkola A, Tokola K, Auvinen A. Meta-analysis of mobile phone use and intracranial tumors. *Scand J Work Environ Health*. juin 2006;32(3):171-7.
535. Hours M, Bernard M, Montestrucq L, Arslan M, Bergeret A, Deltour I, et al. [Cell Phones and Risk of brain and acoustic nerve tumours: the French INTERPHONE case-control study]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. oct 2007;55(5):321-32.
536. Weiss AF, Portmann R, Fischer H, Simon J, Zang KD. Simian virus 40-related antigens in three human meningiomas with defined chromosome loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*. févr 1975;72(2):609-13.
537. Fiori M, Di Mayorca G. Occurrence of BK virus DNA in DNA obtained from certain human tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. déc 1976;73(12):4662-6.
538. Ibelgaufts H, Jones KW. Papovavirus-related RNA sequences in human neurogenic tumours. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1982;56(2):118-22.
539. Motebejane MS, Kaminsky I, Enicker BC. Intracranial Meningiomas in the Era of Human Immunodeficiency Virus Infection and Antiretroviral Therapies in KwaZulu-Natal, South Africa: An Observational Case-Control Study. *Neurosurgery*. 2017 Sep 1;64(CN_suppl_1):97-104.
540. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol*. 15 avr 2008;167(8):976-85.
541. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN. *Int J Cancer*. 01 2017;141(9):1771-82.
542. Phillips LE, Longstreth WT, Koepsell T, Custer BS, Kukull WA, van Belle G. Active and passive cigarette smoking and risk of intracranial meningioma. *Neuroepidemiology*. 2005;24(3):117-22.
543. Claus EB, Walsh KM, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wrensch M, et al. Cigarette smoking and risk of meningioma: the effect of gender. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juin 2012;21(6):943-50.
544. Benson Vs, Pirie K, Green J. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer*. 2008 Jul 8;99(1):185-90.
545. Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol Sci*. févr 2002;23(2):78-82.
546. Boeing H, Schlehofer, Blettner M. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *Int J Cancer*. 1993 Feb 20;53(4):561-5.

547. Malmer B, Gronbergs H, Bergenheim AT. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *Int J Cancer*. 1999 May 5;81(3):366-70.
548. Hemminki K., Li X, Vaittinen P. Cancers in the first-degree relatives of children with brain tumours. *BR J Cancer*. 2000 Aug; 83(3):407-411
549. Schmutz JL. [Cyproterone acetate and meningioma: The latest findings]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018 May;145(5):390-391.
550. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression, *J Neurooncol*. 2006 Oct;80(1):1-7.
551. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rue M, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control* 2011; 22:697—714.
552. Cossu G, Levivier M, Roy TD. The Role of Mifepristone in Meningiomas Management: A Systematic Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2015;2015:267831.
553. Supartoto A, Sasongko MB, Respatika D. Relationships Between Neurofibromatosis-2, Progesterone Receptor Expression, the Use of Exogenous Progesterone, and Risk of Orbitocranial Meningioma in Females. *Front Oncol*. 2019 Jan 9;8:651.
554. Benson VS, Pirie K, Green J, Bull D, et al. Million Women Study Collaborators (2010) Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer* 127:1692–1698.)
555. Korhonen K, Auvinen A, Lyytinen H, et al. A nationwide cohort study on the incidence of meningioma in women using postmenopausal hormone therapy in Finland. *Am J Epidemiol*(2012) 175:309–314).
556. Rapport et d'Enquête concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone ACETATE DE CYPROTERONE ET RISQUE DE MENINGIOME Présentée en Comité technique de pharmacovigilance le 18 juin 2019.
557. Goutagny S, Bah AB, Henin D, et al. Long-term follow-up of 287 meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients: clinical, radiological, and molecular features. *Neurooncology* 2012;14(8):1090–6.
558. Huang H, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM. Clinical and histological features of multiple meningiomas compared with solitary meningiomas. *Neurol Res* 2005;27(3):324–32.
559. Neuss M, Westphal M, Hänsel M, Herrmann HD. Clinical and laboratory findings in patients with multiple meningiomas. *Br J Neurosurg* 1988;2(2):249–56.
560. Stangl AP, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus JA, Menon AG, Schramm J, et al. Clonality of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 1997;86(5):853–8.
561. Butti G, Assietti R, Casalone R, Paoletti P. Multiple meningiomas: a clinical, surgical, and cytogenetic analysis. *Surg Neurol*. avr 1989;31(4):255-60.
562. Supartoto A, Mahayana IT, Heriyanto DS, Sasongko MB, Respatika HD, Sakti DH, et al. Neurofibromatosis type 2 gene mutation and progesterone receptor messenger RNA expression in the pathogenesis of sporadic orbitocranial meningioma. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(4):571-6.
563. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol*. déc 2006;5(12):1045-54.
564. Seyve A, Ducray F. Manifestations psychiatriques des tumeurs cérébrales : approche clinique et thérapeutique. EMC - Psychiatrie avril 2020
565. Gupta RK, Kumar R. Benign brain tumours and psychiatric morbidity : a 5 years retrospective data analysis. *Australian and new zealand journal of psychiatry* 2004 ; 38 :316-319.
566. www.asso-aesp.fr/wp-content/uploads/2017/04/examen-neurologique-standardis%C3%A9-en-psychiatrie.pdf.

567. Rooney A, Grant R. Pharmacological treatment of depression in patients with a primary brain tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5). CD006932.
568. Boele FW, Rooney AG, Grant R, Klein M. Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;**11**:1413–20.
569. Madhusoodanan S, Danan D, Moise D. Psychiatric manifestations of brain tumors: diagnostic implications. *Expert Rev Neurother* 2007;**7**:343–9.
570. Lampl Y, Barak Y, Sravo-Pinchas I. Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res*. 1995 Sep 29;**58**(2):177-80.
571. Finger S. Origins of neuroscience : a history of explorations into brain function. Oxford university press, 1994.
572. Blumer D, Benson DF. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions> NY, Blumer et Benson edition, 1975.
573. Septien L, Didi-Roy R, Pelletier JL. Value of local cerebral hypoperfusion in the diagnosis of frontal syndromes. Expert assessment of head injuries. *encephale*. May-Jun 1993;**19**(3):249-55.
574. Robinson RG . Mood disorders secondary to stroke. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1997 oct; **2**(4):244-251.
575. Starkstein Se, Robinson RG, Price TR. Comparaison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*. 1987 Aug;**110** (Pt 4):1045-59.
576. Laplane D, Buboids B. [Affective disorders due to the loss of mental self-activation. Comparison with athymhormia] *Rev Neurol (Paris)*. 1998 Jan;**154**(1):35-9.
577. Habib M, Royere ML, Habib G. [Changes in personality and hypertension. The "athymhormic" syndrome]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991 Aug;**84**(8):1225-30.
578. Levy R, Dubois B> Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal circuits. *Cereb Cortex*. 2006 Jul;**16**(7):916-28.
579. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *Neurol* . 2006 Dec;**253** Suppl 7:VII54-61.
580. Damasio H, Grabowski T, Frank R. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994 May 20;**264**(5162):1102-5.
581. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985 Dec;**35**(12):1731-41.
582. Malloy P, Bihrlle A, Cimino C. The orbitomedial frontal syndrome. *Arch Clin Neuropsychol*. 1993 May;**8**(3):185-201.
583. Meyers CA, Berman Sa, Scheibel RS> Case report : acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal lobe damage. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 1992, **17**,122-125.
584. Schuman KI, Herrmann N. Bipolar disorder in old age. *Can Fam Physican* 1999 May;**45**:1229-37.
585. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* . 1972 Mar;**8**(1):41-55.
586. Gallan F, Ville Perret E, J Isabelle [Bipolar disorders in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005 Jun;**3**(2):115-23.
587. Davidson AR> Anteriro cerebral saymmetry and the nature of emotion. *Brai and cognition* 1992, **20**,125-151.
588. FOLSTEIN MF, MAIBERGER R, MCHUGH PR Mood disorder as a specific complication of stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*(1977), **40**, 1018-1020.
589. SINYOR D, JACQUES P, KALOUPEK DG, BECKER R, GOLDENBERG M, COOPERSMITH HM Poststroke depression and lesion location: an attempted replication. *Brain*, (1986). **109**, 537-546.

590. KLEIN M Contribution à l'étude de la g n se des  tats maniaco dépressifs 1935 PAYOT ed essais de psychanalyse.
591. LEGOUES G Le psychanalyste et le vieillard 1991 PUF.
592. Nanda A, Bir SC, Konar S, Maiti T, Kalakoti P, Jacobsohn JA, et al. Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence. *J Clin Neurosci*. Elsevier; 2016 Sep;31:112–21.
593. Durand A, Labrousse F, Jouv t A, Bauchet L, Kalamarides M, Menei P, et al. WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors. *J Neurooncol*. 2009 Dec;95(3):367–75.
594. Rosenberg LA, Prayson RA, Lee J, Reddy C, Chao ST, Barnett GH, et al. Long-term experience with World Health Organization grade III (malignant) meningiomas at a single institution. *Int J Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):427-32.
595. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957 ;20 :22-39.
596. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM et al. Meningioma : analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62:18-24.
597. Nanda A, Bir SC, Konar S, Maiti T, Kalakoti P, Jacobsohn JA, et al. Outcome of resection of WHO Grade II meningioma and correlation of pathological and radiological predictive factors for recurrence. *J Clin Neurosci*. Elsevier; 2016 Sep;31:112–21.
598. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M et al. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. *J Neurosurg* 1999;90:455-62.
599. Palma L, Celli P, Franco C et al. Long term prognosis for atypical and malignant meningiomas : a study of 71 surgical cases. *J Neurosurg* 1997;86:793-800.
600. Kamitani H, Masuzawa H, Kanazawa I Recurrence of convexity meningiomas: tumor cells in the arachnoid membrane. *Surg Neurol*. 2001 Oct;56(4):228-35.
601. Aguiar PH, Tsanaclis AM, Tella Jr et al. Proliferation rate of intracranial meningiomas as defined by monoclonal antibody MIB-1 : correlation with peritumoral oedema and other clinicoradiological and histological characteristics. *Neurosurg Rev* 2003; 26:221-8.
602. Kakimuna K, Tanaka R, Onda K et al. Proliferative potential of recurrent intracranial meningiomas evaluated by labelling indices of BUdr and Ki-67, and tumor doubling time. *Acta Neurochir* 1988;140:26-32.
603. Pressman E, Penn D, Patel NJ. Intracranial Hemorrhage from Meningioma: 2 Novel Risk Factors. *World Neurosurg*. mars 2020;135:217-21.
604. Renoux C, Vahey S, Dell'Aniello S, Boivin J-F. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 01 2017;74(2):173-80.
605. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 30 oct 2012;79(18):1862-5.
606. Verheggen R, Finkenstaedt M, Bockermann V. Atypical and malignant meningiomas : evaluation of different radiological criteria based on CT and MRI. *Acta Neurochir Suppl* . 1996;65:66-9.
607. Litchtor T, Yamamoto H, Gurney ME. Gene Expression of Neurotrophic Factors in Human Brain Tumors. *Molecular and cellular neurosciences* 1991, 2,168-171.
608. Hofer M, Pagliusi SR, Holn A regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*, 1990 Aug; 9(8):2459-64.

609. Westermann M, Meyer DK, Ehrhrds P. Neuronotrophic factors released By C6 glioma Cells. *J Neurochem.* 1988 Jun;50(6):1747-58.
610. Richardson PM, Issa VM, Riopelle RJ> Distribution of neuronal receptors fr nerve growth facto rn the rat. *J Neurosci.* 1986 Aug;6(8):2312-21.
611. Reifenberger G, Prior R, Deckert M. Epidermal growth factor receptor expression and growth fraction in human tumours of the nervous system. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(2):147-55.
612. Westphal M, Herrmann HD. Epidermal growth factor--receptors on cultured human meningioma cells. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;83(1-2) : 62-6.
613. Weissman AS, Raguet SS, Kelly PA. Characterization of the epidermal growth factor receptor in human meningioma. *Cancer Res,* 1987 apr; 15;47(8) :2172-6.
614. Boyle-Walsh E, Hashim IA, Speirs V. Intreleukin-6 (IL-6) production and cell growth of cultured human ameningiomas : interactions with interleukin-1B (IL-1B) and interleukin-4 (IL-4) in vitro. *Neuroscience letters* 170 (1994)129-132.
615. Johnson M, Federspiel CF, Gold LI. Transforming Growth Factor-r3 and Transforming Growth Factor receptor, Expression in Human Meningioma Cells.
616. Berhouma M, Jacquesson T, Cotton EF. Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurg Rev.* 2019 Mar;42(1):59-71.
617. Go KG, Wilmink JT, Molenaar WM (1988) Peritumoral brain edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 23:175–179.
618. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC (2013) Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor–directed therapy. *Neurosurg Focus* 35:E2.
619. Simis A, Pires de Aguiar PH, Leite CC, Santana PA Jr, Rosemberg S, Teixeira MJ (2008) Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence. *Surg Neurol* 70:471–477
620. Dharmalingam P, Roopesh Kumar VR, Verma SK (2013) Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in various grades and subtypes of meningioma. *Indian J Pathol Microbiol* 56:349–354.
621. Tsai JC, Hsiao YY, Teng LJ, Shun CT, Chen CT, Goldman CK, Kao MC (1999) Regulation of vascular endothelial growth factor secretion in human meningioma cells. *J Formos Med Assoc* 98: 111–117
622. Adams EF, Todo T Autocrine control of human meningioma proliferation: secretion of platelet-derived growth-factor-like molecules. *Int J Cancer.* 1991 Sep 30;49(3):398-402.
623. Shamsdin SA, Mehrafshan A, Mohammad S. Evaluation of VEGF, FGF and PDGF and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Patients with Glioma and Meningioma in Southern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019 Oct 1;20(10):2883-2890.
624. Todo T, Adams EF, Secretion of interleukin-6 by human meningioma cells: possible autocrine inhibitory regulation of neoplastic cell growth. *Neurosurg.* 1994 Sep;81(3):394-401.
625. Boyle-Walsh E, Hashim IA, Speirs V. Interleukin-6 (IL-6) production and cell growth of cultured human ameningiomas: interactions with interleukin-1 beta (IL-1 beta) and interleukin-4 (IL-4) in vitro. *Neurosci Lett.* 1994 Mar 28;170(1):129-32.
626. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti. Cyclooxygenase-2 (COX-2) overexpression in meningiomas: real time PCR and immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007 Jun;15(2):187-92.
627. Giraldi FP, Terrioni MR, Andreotti C. Meningioma Presenting with Cushing's Syndrome: An Unusual. Clinical Presentation. *Ann Neurol* 2003;53:138–142.
628. Hirota Y, Tachibana O, Uchiyama N. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its receptor in human meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery* 111 (2009) 127-133

629. Anda T, Honda M, Ishirara T. Progression of intracranial meningioma during luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(4):327-30.
630. Li Q, Coulson H, Klaassen Z, et al. Emerging association between androgen deprivation therapy and male meningioma: significant expression of luteinizing hormone-releasing hormone receptor in male meningioma. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Dec;16(4):387-90.
631. Boyle- Walsh E, A Shenkin, M C White, W D Fraser. Effect of glycoprotein and protein hormones on human meningioma cell proliferation in vitro *J Endocrinol*. 1995 Apr;145(1):155-61.
632. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression *J Neurooncol*. 2006 Oct;80(1):1-7.
633. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002 Jun;110(4):188-92.
634. Curto L, Squadrito S, Almoto B. MRI finding of simultaneous coexistence of growth hormone-secreting pituitary adenoma with intracranial meningioma and carotid artery aneurysms: report of a case. *Pituitary* (2007) 10:299-305.
635. Patterson BC, Chen Yan, Sklar CA. Growth Hormone Exposure as a Risk Factor for the Development of Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Meta*. 2014 Jun;99(6):2030-7.
636. Khandwada HM, McCutcheron IE, Flyvbjerg A. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev*. 2000 Jun;21(3):215-44.
637. Zhu H, Miao Y, Shen Y. The clinical characteristics and molecular mechanism of pituitary adenoma associated with meningioma. *Transl Med*. 2019 Oct 29;17(1):354.
638. Muccioli G, Ghe C, Faccani G. Prolactin receptors in human meningiomas: characterization and biological role. *J Endocrinol*. 1997 Jun;153(3):365-71.
639. Ciccarelli E, Razzore P, Gaia D. Hyperprolactinaemia and prolactin binding in benign intracranial tumours *J Neurosurg Sci*. 2001 Jun;45(2):70-4.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques DSM V de l'épisode dépressif caractérisé.

Critère A (Critère temporel et quantitatif)	-Au moins 5 des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur, au moins un des critères principaux (P1 et P2) <ul style="list-style-type: none"> • P1 : Humeur dépressive présente quasiment toute la journée. • P2 : Diminution marquée quasiment toute la journée : de l'intérêt ou du plaisir ou des activités • S1 : Perte ou gain de poids ou de l'appétit • S2 : Insomnie ou hypersomnie • S3 : Agitation ou ralentissement psychomoteur • S4 : Fatigue ou perte d'énergie • S5 : Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité inappropriée • S6: Diminution de l'aptitude à penser ou de concentration • S7 : Pensée de mort, idée suicidaires, plan suicidaires récurrentes ou tentative de suicide.
Critère B	-Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
Critère C (Critère d'exclusion)	-L'épisode n'est pas imputable aux effets d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Annexe 2 : Critères diagnostiques DSM V de l'hypomanie.

Critère A (critère temporel)	-Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité ou du niveau d'énergie, persistent la plupart du temps, presque tous les jours pendant au moins 4 jours consécutifs.
Critère B (critère quantitatif)	-Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à une intensité significative et représentant un changement notable par rapport au comportement habituel. <ul style="list-style-type: none"> • 1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. • 2. Réduction du temps de sommeil. • 3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler. • 4. Fuite des idées ou sensations subjectives de défilement de pensées. • 5. Distractibilité. • 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but, ou agitation psychomotrice.

	<ul style="list-style-type: none"> 7. Engagement excessif dans une activités à potentiel élevé de dommages.
Critère C (critère qualitatif +)	-L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
Critère D	-La perturbation de l'humeur et de la modification du fonctionnement sont manifestent pour les autres.
Critère E (critère qualitatif -)	-La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entrainer une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation, sans qu'il existe de composante psychotique (l'épisode psychotique est par définition maniaque.)
Critère F (critère d'exclusion)	-L'épisode n'est pas imputable aux effets d'une substances ou à une autre affection médicale

Annexe 3 : Critères diagnostiques DSM V de la manie.

Critère A (critère temporel)	-Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée, expansive ou irritable de façon anormale et persistante, avec une augmentation anormale et persistante de l'activité orientée vers un but ou de l'énergie, persistante la plupart du temps, presque tous les jours, pendant au moins une semaine, ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire.
Critère B (critère quantitatif)	-Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie ou de l'activité, au moins 3 symptômes suivants, (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à une intensité significative et représentant un changement notable par rapport au comportement habituel. <ul style="list-style-type: none"> 1. Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur. 2. Réduction du temps de sommeil. 3. Augmentation de la communicabilité ou désir de parler. 4. Fuite des idées ou sensations subjectives de défilement de pensées. 5. Distractibilité. 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but, ou agitation psychomotrice. 7. Engagement excessif dans une activités à potentiel élevé de dommages.
Critère C (critère qualitatif)	-La sévérité de l'épisode est suffisante pour entrainer une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation, ou bien s'il existe une composante psychotique.
Critère D (critère d'exclusion)	-L'épisode n'est pas imputable aux effets d'une substances ou à une autre affection médicale

Annexe 4 : Critères diagnostiques DSM V du TB I.

Critère A.	-Les critères (critères de A à D de l'épisode maniaque, <i>cf annexe 3</i>) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.
Critère B.	- L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Annexe 5 : Critères diagnostiques DSM V du TB II.

Critère A	-Les critères (de A à F de l'épisode hypomaniaque, <i>cf annexe 2</i>) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif caractérisé (critères A-C <i>cf annexe 1 partie DSM</i>).
Critère B.	-Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
Critère C.	-L'apparition de(s) épisode(s) hypomaniaque(s) et de(s) l'épisode(s) dépressif(s) n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un autre trouble du spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.
Critère D.	- Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération des activités sociales, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 6 : Critères diagnostiques DSM V de la cyclothymie

Critère A.	-Existence pendant 2 ans de nombreuses périodes de symptômes hypomaniaques et de symptômes dépressifs, sans que soient présents l'intégralité des critères de ses deux phases
Critère B.	-Période de 2ans avec symptômes présents au moins la moitié du temps, et sans période libre de plus 2 mois consécutifs sans symptômes
Critère C.	-Les critères intégraux de l'hypomanie et de l'EDC n'ont jamais été réunis
Critère D.	-Les critères ne sont pas mieux expliqués par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou un trouble du spectre schizophrénique ou psychotique
Critère E.	-Les symptômes ne sont pas due aux effets d'une substance
Critère F.	Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans un autre domaine important

Annexe 7 : Classification OMS 2007

Classification histologique de l'Organisation mondiale (OMS) de la santé, 2007.

Type histologique	Grade OMS
Méningiome méningothélial	Grade I
Méningiome fibroblastique (fibreux)	Grade I
Méningiome transitionnel (mixte)	Grade I
Méningiome psammomateux	Grade I
Méningiome angiomateux	Grade I
Méningiome microkystique	Grade I
Méningiome sécrétant	Grade I
Méningiome lymphoplasmocytaire	Grade I
Méningiome métaplasique	Grade I
Méningiome atypique	Grade II
Méningiome à cellules claires	Grade II
Méningiome chordoïde	Grade II
Méningiome rhabdoïde	Grade III
Méningiome papillaire	Grade III
Méningiome anaplasique (malin)	Grade III

RESUME

Ce travail explore les connaissances actuelles des liens entre les troubles de l'humeur et les méningiomes.

Au-delà des biais statistique et nosographique, nous avons résumé les pistes étiopathogéniques et des facteurs de risques communes possibles entre ces deux affections. Les deux hypothèses principales sont neurotrophiques et inflammatoires. Cependant, les études qui les confortent restent fragiles. Par ailleurs, ce travail pose la question des troubles thymiques secondaires à une cause organique lésionnelle et donc au biais nosographique. En pratique courante, pour le clinicien, l'apparition de troubles thymiques atypiques doit absolument faire rechercher une cause organique. Les principaux critères d'atypicité sont : l'âge avancé, la résistance au traitement antidépresseur ou thymo-régulateur, l'absence d'antécédent thymique personnel ou familial, et les présentations cliniques atypiques évocatrices d'une origine lésionnelle.

MOTS CLEFS : trouble de l'humeur ; méningiome ; comorbidité ; facteurs de risque ; neurotrophines ; inflammation, biais nosographique.