



**HAL**  
open science

# Prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement dans les troubles bipolaires : étude de la sensibilité à la récompense et à la punition en fonction du sous-type de trouble bipolaire

Arnaud Pouchon

## ► To cite this version:

Arnaud Pouchon. Prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement dans les troubles bipolaires : étude de la sensibilité à la récompense et à la punition en fonction du sous-type de trouble bipolaire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03469317

**HAL Id: dumas-03469317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03469317v1>**

Submitted on 7 Dec 2021

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

**PRISE DE DECISION EN CONTEXTE D'APPRENTISSAGE PAR  
RENFORCEMENT DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES :  
ETUDE DE LA SENSIBILITE A LA RECOMPENSE ET A LA PUNITION EN  
FONCTION DU SOUS-TYPE DE TROUBLE BIPOLAIRE**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Arnaud POUCHON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE  
GRENOBLE

Le 08/04/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

Monsieur le Professeur Olivier DETANTE

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN (directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Julien BASTIN (co-directeur de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAÏNIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b> .....	<b>11</b>
<b>1 - LES TROUBLES BIPOLAIRES</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 - Généralités</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2 - Classification</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3 - Les différents états thymiques</b> .....	<b>13</b>
a) Episode dépressif caractérisé.....	13
b) Etats maniaques/hypomaniaques.....	14
<b>1.4 - Evolution au cours du temps</b> .....	<b>14</b>
<b>1.5 - La problématique du retard diagnostique</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6 - Etiologie</b> .....	<b>15</b>
<b>1.7 - Prise en charge</b> .....	<b>17</b>
<b>2 - LES DYSFONCTIONS COGNITIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 - Généralités</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 - Atteinte des fonctions exécutives</b> .....	<b>19</b>
<b>3 - LA PRISE DE DECISION</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1 - Généralités</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2 - La prise de décision dans les troubles bipolaires</b> .....	<b>22</b>
<b>4 - L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1 - Les bases théoriques</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2 - Principes et applications</b> .....	<b>25</b>
<b>5 - CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DE L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT ET DU TRAITEMENT DE LA RECOMPENSE</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 - Système dopaminergique et circuit de la récompense</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2 - Corrélats neuronaux de l'apprentissage par renforcement</b> .....	<b>28</b>
<b>6 - L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT ET TRAITEMENT DE LA RECOMPENSE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES</b> .....	<b>29</b>
<b>6.1 - L'apprentissage par renforcement</b> .....	<b>29</b>



6.2 - Le traitement de la récompense .....	30
6.3 - Les études de neuroimagerie.....	32
7 - BIBLIOGRAPHIE .....	34
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>43</b>
<b>1 - JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>44</b>
<b>2 - ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>46</b>
<b>Sensitivity to reward and punishment : searching for a bipolar disorder subtype     marker.....</b>	<b>46</b>
Introduction .....	47
Method.....	50
Results .....	54
Discussion .....	59
Conclusion.....	65
References.....	66
<b>ANNEXES.....</b>	<b>72</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>77</b>

## ABREVIATIONS

BP1	Trouble bipolaire de type 1
BP2	Trouble bipolaire de type 2
NOS	Trouble bipolaire non spécifié
DSM-5	Manuel de Diagnostic et de Statistique des troubles mentaux
TCC	Thérapies cognitivo-comportementales
TIPARS	Thérapie interpersonnelle avec aménagement des rythmes sociaux
COF	Cortex orbito-frontal
CPF	Cortex préfrontal
CCA	Cortex cingulaire antérieur
NAcc	Noyau accumbens
ATV	Aire tegmentale ventrale
SNc	Substance noire <i>pars compacta</i>
SNpr	Substance noire <i>pars reticulata</i>
vmPFC	Cortex préfrontal ventromédial
IGT	Iowa Gambling Task
SI	Stimulus inconditionnel
RI	Réponse inconditionnelle
SN	Stimulus neutre
SC	Stimulus conditionnel
RC	Réponse conditionnée
LTP	Potentialisation à long terme
LTD	Dépression à long terme

## RESUME

L'expression phénotypique des troubles bipolaires (TB) est variée et deux sous-types prédominent, à savoir le type 1 (TB1) et le type 2 (TB2). L'étude de la prise de décision et du traitement de la récompense sous-tendant les comportements orientés vers un but a été étudiée dans le TB, du fait de la place centrale de ces comportements (majorés ou minorés) lors des décompensations thymiques. La plupart de ces études ne prennent pas en compte cette variabilité phénotypique et incluent soit des patients des deux sous-types, soit uniquement des TB1. Très peu d'études se sont intéressées à observer l'apprentissage de la récompense et de la punition en fonction du sous-type. La neurobiologie du TB2 reste à ce jour très peu connue, de nombreux auteurs mettant en avant des corrélats neurobiologiques bien distincts dans le TB2 par rapport au TB1. Notre étude s'est donc intéressée à la prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement appétitif et punitif, selon le sous-type de trouble bipolaire par rapport à des sujets sains. Nos résultats ont montré une hyposensibilité à la récompense dans les TB par rapport aux sujets sains, les sous-types ne différant cependant pas entre eux. D'un autre côté, nous n'avons pas mis en évidence de différence de performance entre les patients et les sujets sains dans le traitement de la punition, mais une différence dans l'apprentissage de la punition en fonction du sous-type avec des performances moindres pour le TB2 par rapport au TB1. Aucune étude à ce jour n'a évalué en neuroimagerie fonctionnelle le traitement de la punition dans le TB2 par rapport au TB1, ce qui pourrait constituer un potentiel marqueur-trait du TB2.

## ABSTRACT

Phenotypic expression of bipolar disorder (BD) is wide and two bipolar subtypes prevail, bipolar 1 subtype (BD-I) and bipolar 2 subtype (BD-II). Decision-making and reward processing, which are involved into goal-directed behaviors, are largely documented into BD, related to the relevance of these behaviors (increased or decreased) during thymic relapse. Most of these studies doesn't taking account this widely phenotypic expression, and include BD patients of both groups, or only BD-I patients. Very few studies investigate reward and punishment learning according to BD subtype. To date, neurobiology of BD-II still largely unknown, and some authors think about distinct pattern activation between BD-I and BD-II. Our study examines decision making during appetitive and punitive reinforcement learning, relative to BD subtype and healthy subjects. Our results showed reward hyposensitivity in BD than healthy subjects, but subtype didn't differ. Nonetheless, we didn't show difference in punishment processing between BD patients and healthy subjects, with a difference in punishment learning relative to BD subtype, with lower performance in BD-II, compared with BD-I. To date, no studies examine punishment processing in neuroimaging in BD-II, which could constitute a trait-dependent-marker of BD-II.

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

# 1 - LES TROUBLES BIPOLAIRES

## 1.1 - Généralités

Les troubles bipolaires sont classés parmi les troubles de l'humeur et sont caractérisés par une alternance d'épisodes thymiques dépressifs et hyperthymiques (maniaques ou hypomaniaques). Ils toucheraient environ 1 à 2% de la population (Rowland et al., 2018), avec une prévalence sur une vie entière autour de 0,6% pour le trouble bipolaire de type 1 (BP1), de 0,4% pour le trouble bipolaire de type 2 (BP2), et de 1,4% pour les troubles bipolaires non spécifiques (NOS) (Merikangas et al., 2011). Ces chiffres sont cependant très variables selon les études, passant de 0,5% à environ 5%, en lien avec une forte disparité du trouble selon les pays, selon les outils psychométriques utilisés, les difficultés d'évaluations cliniques, ainsi que les sur- et les sous-diagnosics (Ferrari et al., 2011). Le ratio serait de 2,5 épisodes dépressifs pour 1 épisode maniaque, hypomaniaque ou avec caractéristiques mixtes. Les épisodes durent de 4 à 13 mois avec un intervalle moyen de 12 mois entre deux épisodes (Perlis et al., 2006). Le sex-ratio serait proche de 1, à la différence du trouble unipolaire de l'humeur, plus fréquent chez les femmes (Diflorio et al., 2010).

D'un point de vue médico-économique, l'impact du trouble bipolaire dans le monde reste difficile à évaluer du fait de contextes économiques très différents selon les pays, ainsi que les nombreuses comorbidités associées. Le coût attribué à cette pathologie serait évalué à entre 30 et 120 milliards de dollars par an aux Etats-Unis (Dilsaver 2009).

## 1.2 - Classification

Comme dit précédemment, les troubles bipolaires sont caractérisés par une alternance d'épisodes thymiques avec une humeur « basse » (épisodes dépressifs), et d'humeur « haute » (épisodes maniaques et/ou hypomaniaques) en fonction du sous-type de trouble bipolaire. En effet, plusieurs sous-types de troubles bipolaires coexistent et sont définis selon les critères du DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux dans sa cinquième édition). Le trouble bipolaire de type 1 s'apparente volontiers au concept de psychose maniaco-dépressive décrit au XIXe siècle (American Psychiatric Association, 2013). Il est caractérisé par la survenue d'au moins un épisode maniaque défini selon les critères du DSM-5 (Annexe-1), plus ou moins associé à des épisodes dépressifs. Les troubles bipolaires

de type 2 sont quant à eux caractérisés par au moins un épisode hypomaniaque défini selon les critères du DSM-5 (Annexe-2), associé à au moins un épisode dépressif, en l'absence d'antécédent d'épisode maniaque. Les autres troubles bipolaires et apparentés décrits dans le DSM-5 sont les troubles cyclothymiques, ceux induits par une substance ou un médicament, et enfin ceux dus à une affection médicale (American Psychiatric Association, 2013). Il est à noter que les symptômes des épisodes maniaques et hypomaniaques tels qu'ils sont définis dans le DSM-5 ne diffèrent pas de façon qualitative. En effet, la différence se situe au niveau de l'intensité de ces symptômes, et donc dans leur expression phénotypique et dans le retentissements psychosocial qu'ils entraînent. D'autre part, les critères du DSM-5 définissant un épisode dépressif caractérisé (Annexe-3) sont les mêmes qu'il s'agisse d'un trouble bipolaire de type 1, d'un trouble bipolaire de type 2, ou encore dans le cadre d'un trouble unipolaire (ou trouble dépressif récurrent).

### **1.3 - Les différents états thymiques**

#### **a) Episode dépressif caractérisé**

Selon le DSM-5, un épisode dépressif caractérisé se définit par la présence d'au moins cinq symptômes présents lors d'une période d'au moins deux semaines, comprenant au moins une humeur dépressive ou alors une perte d'intérêt ou de plaisir, cet épisode se présentant en rupture avec le fonctionnement antérieur du patient. Parmi les autres symptômes, il est possible de retrouver une modification de l'appétit avec une perte ou une prise de poids, des troubles du sommeil, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, des troubles de concentration, ou bien encore des idées suicidaires. La détresse ressentie est importante et le fonctionnement social peut se retrouver perturbé. L'épisode dépressif caractérisé est le plus souvent inaugural de la pathologie bipolaire par rapport à un épisode maniaque ou hypomaniaque, ceci se montrant d'autant plus vrai pour le trouble bipolaire de type 2 (Ghaemi et al., 2000), et pouvant compliquer le diagnostic de la pathologie, cet épisode pouvant facilement être confondu avec une dépression dans le cadre d'un trouble unipolaire de l'humeur (Grande, Berk, Birmaher, & Vieta, 2016).

## **b) Etats maniaques/hypomaniaques**

Les états maniaques se manifestent quant à eux par une élévation importante de l'humeur, expansive ou irritable, avec une augmentation anormale de l'activité orientée vers un but durant une période d'au moins une semaine. Cette augmentation de l'humeur est associée à au moins trois autres symptômes tels qu'une augmentation de l'estime de soi, une réduction du besoin de sommeil, une logorrhée, une fuite des idées, une distractibilité, une agitation psychomotrice, ou encore un engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables. En effet, les patients peuvent s'engager dans des conduites préjudiciables telles que des conduites sexuelles à risque ou encore des dépenses et investissements financiers déraisonnables (Kopeykina et al., 2016; Marengo et al., 2015). Là encore, le fonctionnement socio-relational se voit grandement impacté, à la différence des épisodes hypomaniaques, qui correspondent à une forme clinique « atténuée » des épisodes maniaques. En effet, les critères diagnostiques du DSM-5 sont les mêmes que pour l'épisode maniaque, la différence se situant au niveau du critère E (« la sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque »).

### **1.4 - Evolution au cours du temps**

Malgré des périodes de rémission entre les épisodes, la récurrence de ces épisodes thymiques est classique dans la pathologie et correspond à l'idée d'une « neuroprogression » accentuant au cours du temps les altérations neurocognitives comme les troubles des fonctions exécutives, présents dans les différentes phases et ayant un important retentissement fonctionnel (Grande et al., 2016). Post (2007) avait formulé l'hypothèse d'un « embrasement » de la pathologie (ou « kindling »), faisant état d'une possible sensibilisation au cours du temps conduisant à des épisodes plus rapprochés et sans facteur déclencheur précipitant apparent (Post 2007). De plus, l'évolution de la pathologie au cours du temps, avec notamment la prescription de traitements antidépresseurs en cas de mauvais diagnostic ou de mauvaise prise en charge, il est possible de voir apparaître des cycles rapides chez les patients (Valentí et al., 2015), se montrant plus fréquents dans le trouble bipolaire de type 2, et surtout plus présents chez les femmes (Erol et al., 2015).



### 1.5 - La problématique du retard diagnostique

Une des nombreuses problématiques pour les patients atteints d'un trouble bipolaire reste le retard diagnostique d'environ 10 ans entre le premier épisode et le diagnostic de trouble bipolaire. En effet, environ 3 cliniciens sont consultés en moyenne avant le diagnostic (Hirschfeld et al., 2003). Ce retard diagnostique est du, au moins en partie, à une errance diagnostique avec, par ordre de fréquence, l'évocation d'autres diagnostics tels qu'un trouble unipolaire de l'humeur, un trouble anxieux, une schizophrénie, un trouble de personnalité borderline, et enfin un trouble addictif. Les facteurs responsables de ce retard diagnostique sont notamment l'âge de début précoce, la polarité initiale ou dominante dépressive, l'absence d'identification des symptômes hypomaniaques, la présence de caractéristiques psychotiques durant les épisodes thymiques, les comorbidités nombreuses et fréquentes, la présence de cycles rapides, ainsi que les conduites suicidaires (Etain et al., 2014). En effet, le trouble bipolaire de type 2 peut être diagnostiqué de manière plus retardée du fait qu'il débute le plus souvent par un épisode dépressif, et que les épisodes hypomaniaques peuvent ne pas être diagnostiqués par un médecin du fait des conséquences minimales qu'ils entraînent et l'absence de plainte du patient, pouvant alors passer inaperçus. Les conséquences de ce retard diagnostique sont nombreuses avec un risque de prescription d'antidépresseurs et leurs effets délétères dans le trouble bipolaire (risque de virage de l'humeur, de cycles rapides), des conséquences sociales, familiales, professionnelles, psychiatriques et somatiques, de la poly-médication, ainsi qu'une augmentation du nombre de tentatives de suicide et d'hospitalisation (Scott et al., 2011 ; Etain et al., 2014).

### 1.6 - Etiologie

Le mécanisme étiopathogénique des troubles bipolaires reste à ce jour incomplètement élucidé, ce mécanisme se montrant très probablement multifactoriel, la maladie résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux (Hamdani et al., 2012). Plusieurs spécificités génétiques de la pathologie ont pu être identifiées comme facteurs de risques, celles-ci montrant notamment leur implication dans le bon fonctionnement cérébral (Grunze 2015). En effet, les gènes impliqués codent pour la production de certaines protéines, de

certain neurotransmetteurs ou encore pour des récepteurs notamment dopaminergiques (Grunze 2015). Toutefois, des génotypes similaires peuvent se manifester par des phénotypes variés indiquant une pénétrance incomplète des facteurs génétiques. Cela explique en partie que seuls certains membres de la famille développent la maladie, que d'autres témoignent de formes atténuées et que les derniers ne présentent aucun symptôme (Grunze, 2015).

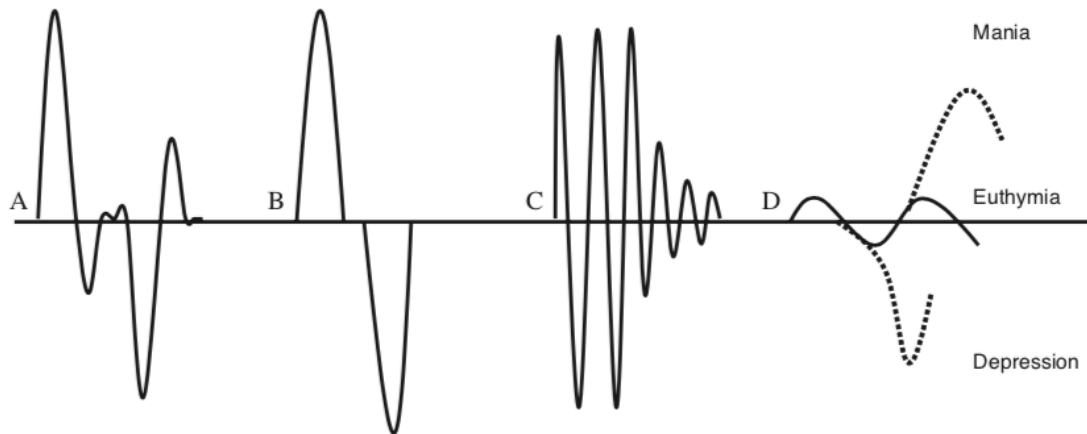
Un des modèles explicatif serait en lien avec l'hypothèse d'une altération dopaminergique dans les troubles bipolaires (Ashok et al., 2017). Cette hypothèse s'inspire de l'efficacité des traitements antipsychotiques de seconde génération dans le traitement des épisodes maniaques et/ou dépressifs, et notamment de leur efficacité dans le traitement de maintien et de rechute des épisodes thymiques. De plus, il est à noter la présence de symptômes psychotiques dans près de la moitié des épisodes maniaques, mais également dans les épisodes dépressifs. Le modèle animal permet notamment de constater qu'un hypodopaminergisme pouvait induire des comportements dépressifs, alors qu'un hyperdopaminergisme pouvait induire des comportements maniaques (Winter et al., 2007 ; Tye et al., 2013). De plus, des études post-mortem ont suggéré que les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 pouvaient être impliqués dans les troubles bipolaires suite à la constatation d'une up-régulation des récepteurs dopaminergiques D2 dans le cortex préfrontal (CPF) chez les patients bipolaires décédés (Kaalund et al., 2014). D'autre part, les études utilisant l'imagerie in-vivo du fonctionnement de la dopamine se sont révélées intéressantes. En effet, les études durant les phases maniaques ont trouvé une augmentation de la densité des récepteurs D2 et D3 dopaminergiques durant les phases maniaques avec symptômes psychotiques, mais pas chez les sujets contrôles ou les phases maniaques sans symptôme psychotique, suggérant ainsi que les symptômes psychotiques dans la manie pourraient être en lien avec une anomalie dopaminergique (Pearlson et al., 1995). Les études durant les phases dépressives ou euthymiques donnent des résultats plus contradictoires et manquent surtout de réplication avec seulement quelques études (Ashok et al., 2017). Une autre manière d'investiguer l'hypothèse dopaminergique des troubles bipolaires est d'étudier de manière comportementale ou en imagerie le mécanisme de la récompense, ce mécanisme faisant intervenir de façon majoritaire le système dopaminergique, comme nous le verrons dans le chapitre 5.1. Principalement, les études d'imagerie lors d'une tâche impliquant le traitement de la récompense ont

montré un dysfonctionnement cérébral au niveau du striatum ventral et du cortex frontal (Nusslock et al., 2014).

### 1.7 - Prise en charge

Le traitement pharmacologique du trouble bipolaire repose sur la prescription d'un traitement thymorégulateur. Les définitions d'un traitement thymorégulateur se sont succédées, les plus restrictives incluant seulement le Lithium en proposant dans leurs définitions un effet curatif des symptômes maniaques et dépressif, ainsi que sur leur prévention (Bauer et al., 2004). Les définitions plus larges incluant en plus certains anticonvulsivants tels que l'Acide valproïque, la Carbamazépine, et la Lamotrigine, ainsi que les antipsychotiques de seconde génération, tels que l'Aripiprazole, la Risperidone, la Quetiapine, et l'Olanzapine principalement (Ghaemi, 2001 ; Goodwin et al., 2016). Comme dit précédemment, ces traitements antipsychotiques de seconde génération, ayant notamment une activité antidopaminergique (principalement D2) se montrent efficaces sur les épisodes aigus maniaque ou dépressifs (pour un seul d'entre eux), mais aussi en prévention des rechutes. Certaines études ont mis en avant une différence d'efficacité des traitements thymorégulateurs en fonction du sous-type de trouble bipolaire, rendant la caractérisation la plus précoce possible du sous-type de trouble bipolaire d'autant plus importante. En effet, les troubles bipolaires de type 1 répondraient mieux à un traitement par Lithium, alors que les troubles bipolaires de type 2 seraient plus sensibles aux traitements anticonvulsivants (Malhi et al., 2007 ; Gershon et al., 2009) (**Figure 1**).

En plus des traitements pharmacologiques, il est recommandé d'associer une prise en charge psychothérapique avec par exemple des thérapies cognitives et comportementales (TCC), de la psychoéducation, ou encore des thérapies interpersonnelles avec aménagement des rythmes sociaux (TIPARS) (Goodwin et al., 2016; Grande et al., 2016).



**Figure 1 : Effet clinique des traitements thymorégulateurs.** Représentation schématique des fluctuations thymiques dans les troubles bipolaires après un traitement thymorégulateur efficace. (A) et (B) Différentes formes d'efficacité dans la manie aiguë et dans la dépression aiguë ; (C) Efficacité dans la stabilisation des troubles bipolaires à cycles rapides ; (D) Efficacité dans la prévention des rechutes des épisodes maniaques et dépressifs. Figure issue de Malhi, G. S., & Goodwin, G. M. (2007). *The Rise and Fall of Mood Stabilizers. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 41(10), 779–783.* <https://doi.org/10.1080/00048670701579132>

## 2 - LES DYSFONCTIONS COGNITIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

### 2.1 - Généralités

Il était longtemps considéré que les troubles bipolaires n'entraînaient pas de retentissement fonctionnel en dehors des épisodes thymiques aigus. Cependant, environ 30% des patients bipolaires présenteraient des atteintes des fonctions cognitives durant la période euthymique (Gualtieri et al., 2008). Ces altérations peuvent ainsi entraîner des plaintes subjectives de la part des patients avec un retentissement sur le bon fonctionnement psychosocial entre les épisodes, ainsi que sur l'adhésion aux soins et l'alliance thérapeutique, et pourraient notamment se montrer accessibles aux techniques de remédiation cognitive. Plusieurs fonctions cognitives peuvent se montrer altérées dans les troubles bipolaires en période aiguë, mais également en période euthymique, telles que l'attention soutenue, la mémoire de travail, la mémoire épisodique, ainsi que les fonctions exécutives (Arts et al., 2008 ; Kurtz et al., 2009 ; Bora et al., 2010 ; Grande et al., 2016). Il a été montré qu'en plus d'une atteinte chez les patients ayant un trouble bipolaire, présente dès le début de la maladie et possiblement stable dans le temps, certaines de ces fonctions

pouvaient se montrer également altérées chez les apparentés de ces patients (telles que l'attention soutenue et les fonctions exécutives), pouvant alors constituer un marqueur-trait de la pathologie bipolaire (Arts et al., 2011 ; Nieto et al., 2011 ; Manove et al., 2010).

## **2.2 - Atteinte des fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont primordiales, entre autre, pour assurer une bonne adaptation aux changements de l'environnement et pour une prise de décision optimale. Concernant le dysfonctionnement des fonctions exécutives dans les troubles bipolaires, les patients présenteraient davantage de difficultés lorsque celles-ci impliquent un traitement émotionnel (domaine de la cognition chaude) par comparaison à une absence de traitement émotionnel (domaine de la cognition froide) (Roiser et al., 2009). D'un point de vue comportemental, ceci s'exprime par une préférence exagérée pour des événements impliquant un gain élevé immédiat associé à une prise de risque importante pour les atteindre, même s'ils s'accompagnent de conséquences négatives (Johnson et al., 2012). Ces caractéristiques se rencontrent en période euthymique, et se montrent majorées lors d'un épisode maniaque et minorées lors d'un épisode dépressif (Nusslock et al., 2007).

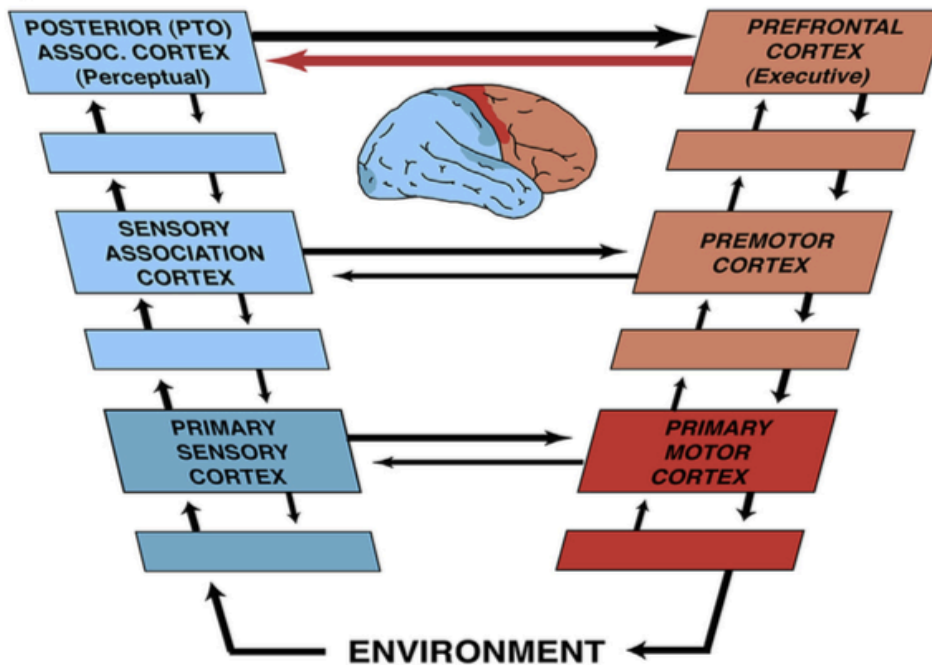
Cet attrait amplifié pour tout ce qui peut octroyer un gain a été décrit comme pouvant être lié à une hypersensibilité à la récompense causée par une perturbation du système neurobiologique de motivation appétitive (Urosevic et al., 2008). Cette hypersensibilité n'affecterait pas seulement les décisions présentes, mais aussi la façon dont les patients apprennent de leurs réussites et de leurs échecs, et par conséquent leurs décisions futures. Pour la bonne compréhension de ce travail, il convient donc d'apporter quelques notions théoriques à propos de la prise de décision et de l'apprentissage par renforcement.

## **3 - LA PRISE DE DECISION**

### **3.1 - Généralités**

La prise de décision peut s'apparenter à une fonction cognitive et comportementale complexe pouvant s'intégrer dans les fonctions exécutives, prenant

cependant une place tout à fait spéciale du fait de la composante prospective de cette fonction. En effet, lorsque l'on prend une décision, on la réfléchit à un instant présent pour une action et une conséquence future de cette décision (Fuster et al., 2015). Elle peut être définie comme la capacité à formuler une préférence parmi différentes options de réponses, à prédire la conséquence de chacun des choix, à faire un choix parmi ceux-ci et initier une action, et enfin à évaluer le résultat obtenu par comparaison avec celui qui était attendu (Ernst & Paulus, 2005 ; Paulus, 2007). Les stimuli menant à une prise de décision peuvent prendre différentes formes, et peuvent être de nature « environnementales » (faisant alors intervenir les régions cérébrales plutôt postérieures) ou encore « internes » (via l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, l'hypothalamus). Les résultantes de ces stimuli peuvent alors être de deux types (Fuster, 2017). Une résultante plus « reflexe », directe et automatique, faisant intervenir les structures sous-corticales, ayant un rôle dans la modulation des mécanismes homéostatiques afin de maintenir un équilibre avec le milieu environnant. Une deuxième, plus complexe, faisant intervenir le cortex orbitofrontal (COF) et le cortex préfrontal (CPF), encodant la récompense ainsi que les composantes motivationnelles et affectives, et modulant les opérations cognitives (Bechara et al., 1999 ; Wallis, 2007 ; Levy et al., 2012). Après avoir été planifiée, l'action est effectuée grâce au système pyramidal. Durant l'action, il persiste à chaque moment des « connexions » et des « feedback » entre le système moteur, le système exécutif, et les noyaux sous-corticaux, d'autant plus si l'action est nouvelle, non habituelle, et nécessite l'intervention des fonctions cognitives pour en assurer le fonctionnement le plus optimal possible (Badre, 2008 ; O'Reilley et al., 2002 ; Koechlin et al., 2003 ; Azuar et al., 2014). Une fois l'action effectuée, la conséquence de cette décision et de son action est évaluée. Si la conséquence est meilleure ou moins bien que celle attendue, nous mettons à jour nos prédictions en fonction de ces résultats pour faire de meilleurs choix durant les prises de décisions futures, faisant alors intervenir des structures corticales frontales telles que le COF, l'insula, ainsi que le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Fuster, 2017) (**Figure 2**).



**Figure 2 : Circuit cortical du cycle perception-action dans la prise de décision.** Hiérarchisation cognitive à gauche en bleu et une hiérarchisation exécutive en rouge à droite. PTO: parietal-temporal-occipital cortex. *Figure issue de Fuster, J.M. (2017). Prefrontal Cortex in Decision-Making. In Decision Neuroscience (pp. 95–105). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00008-7>*

Dans la prise de décision sont donc pris en compte les composantes du passé, traitées dans le présent, impliquant des conséquences prospectives (Fuster, 2017). La dopamine interviendrait très largement au niveau des structures mises en jeu dans ces processus de prise de décision. Chaque décision prise, grâce au choix d'une option, a pour conséquence la délivrance d'un renforcement (une récompense ou une punition). Au niveau comportemental, nous avons de manière générale tendance à préférer les options ayant la valeur attendue la plus grande possible. Cependant, en pratique, la prédiction de la récompense ou de la punition nous est souvent totalement ou en partie inconnue, la modalité de prise de décision devenant alors plus complexe. En effet, si les événements nous sont hautement imprévisibles, un apprentissage est nécessaire pour améliorer nos prédictions futures (Niv & Schoenbaum, 2008). Dans le cas de la prise de décision simple (sans apprentissage), chaque choix est indépendant des autres, ce qui implique que les renforcements associés à chaque option sont connus au préalable. A contrario,

lorsque la prise de décision (dont nous ne connaissons pas les conséquences futures) est influencée par des événements passés et influencera les prises de décision futures, du fait d'un apprentissage des conséquences des choix précédents par essai et par erreur, nous entrons alors dans le cadre de l'apprentissage par renforcement, que nous verrons dans le chapitre suivant (Mowrer et al., 2000).

### **3.2 - La prise de décision dans les troubles bipolaires**

La prise de décision est également fortement altérée dans les troubles bipolaires. Plusieurs études se sont attardées à évaluer la prise de décision dans les troubles bipolaires en utilisant différents paradigmes, faisant intervenir ou non le traitement de la récompense (Jimenez et al., 2018). Lors de la prise de décision en situation risquée, les patients atteints de trouble bipolaire seraient plus enclins à faire des choix risqués par rapport aux sujets sains, que ce soit en phase euthymique ou lors d'une décompensation aiguë (Adida et al., 2011). En effet, il a été montré une élévation de la prise de risque en phase maniaque, mais également lors d'un épisode dépressif caractérisé (Rubinsztein et al., 2006). D'autre part, ces études ont mis en évidence dans la majorité des cas de moins bonnes performances lors des tâches de prise de décision et du traitement de la récompense dans les troubles bipolaires (Adida et al., 2008; Brambilla et al., 2013; Malloy-Diniz et al., 2009; Powers et al., 2013; Roiser et al., 2009; Strakowski et al., 2009). Plus précisément, les patients ayant un trouble bipolaire sont moins performants aux tâches de prise de décisions évaluées par l'Iowa Gambling Task (IGT), indépendamment de l'état thymique du patient (Adida et al., 2011 ; Edge et al., 2013). De plus, certaines études ont montré que les patients atteints de trouble bipolaire présentaient des difficultés pour prendre une décision optimale lorsqu'ils ne connaissent pas la probabilité exacte du résultat. (Ryu et al., 2017).

Concernant la sensibilité à la punition, les études s'accordent pour dire que de manière générale dans les troubles bipolaires, les patients sont plus susceptibles d'éviter les options pénalisantes, que ce soit lors d'un épisode dépressif ou durant une phase euthymique, par rapport aux sujets sains (Adida et al., 2011 ; Adida et al., 2015 ; Powers et al., 2013).

Il n'y a toutefois, à ce jour, pas de consensus pour savoir si ces altérations retrouvées en prise de décision sont des conséquences directes de la pathologie, ou

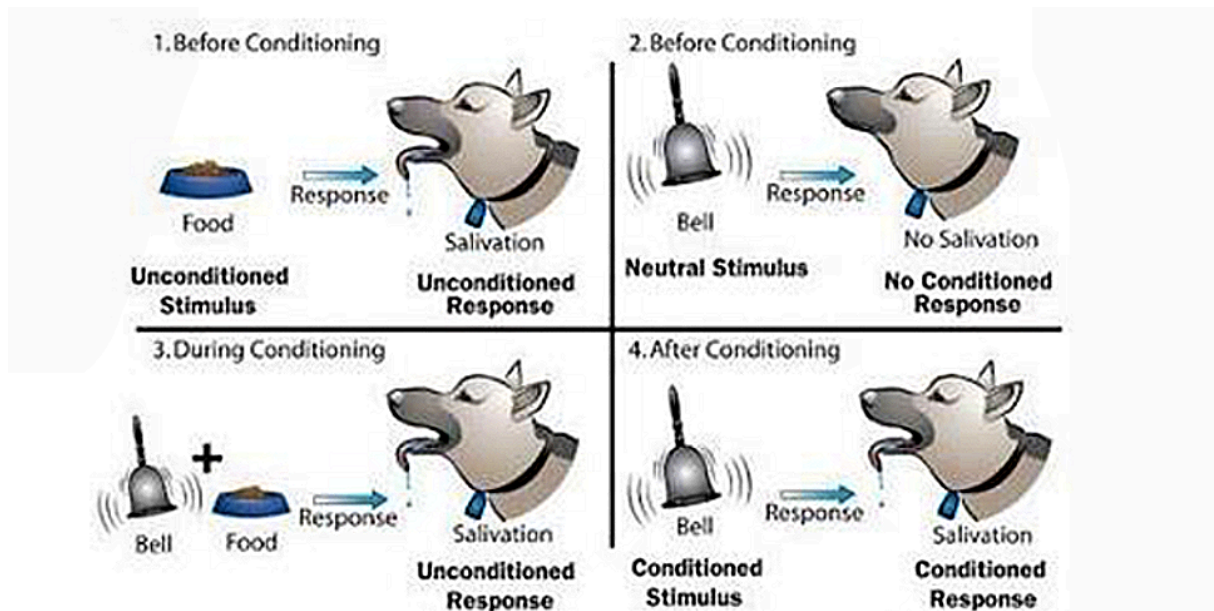


si elles étaient déjà présentes avant l'apparition du trouble bipolaire (marqueur-trait vs marqueur-état) (Jimenez et al., 2018).

## 4 - L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT

### 4.1 - Les bases théoriques

Comme évoqué précédemment, lorsque la prise de décision n'est pas en situation simple et qu'elle est influencée par les conséquences des événements passés du fait d'un apprentissage de ces conséquences, nous pouvons alors parler d'apprentissage par renforcement (Mowrer et al., 2000). Les premiers travaux portant sur le conditionnement remontent à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle avec les travaux du physiologiste russe Ivan Petrovic Pavlov (1849-1936), posant alors les bases de ce qui fût appelé le « conditionnement classique » ou « conditionnement pavlovien ». Réalisant des expérimentations animales sur les chiens, Pavlov avait remarqué qu'en début de protocole les chiens ne salivaient que lors de l'ingestion de nourriture. Cependant, au fur et à mesure de ses expérimentations, il avait constaté que ses chiens se mettaient à saliver abondamment avant même qu'ils ne soient nourris, voire dès lors qu'ils entraient dans la pièce où ils allaient être nourris. Cette salivation avait donc lieu en réponse à une stimulation contextuelle (leur présence dans la pièce d'expérimentation) et non plus physiologique (la présence de nourriture dans leur bouche). L'ingestion de nourriture déclenchant systématiquement la salivation avant même le début de l'expérience. Il s'agissait donc d'une réponse inconditionnelle (RI), la salivation, à un stimulus inconditionnel (SI), la nourriture. Au contraire, leur simple présence dans la pièce ne faisant pas saliver les chiens, constituant un stimulus neutre (SN) (**Figure 3**). Selon Pavlov (Pavlov, 1927), la répétition de l'expérience chez ses chiens leur a permis d'apprendre à associer divers stimuli neutres ayant systématiquement lieu avant l'ingestion de nourriture (l'odeur et la vue de la nourriture comme l'entrée dans la pièce) à cette ingestion de nourriture (SI). Ces stimuli auparavant neutres, car n'entraînant pas de salivation en eux-mêmes, sont devenus des stimuli conditionnés (SC) puisqu'ils ont fini par déclencher la salivation après répétition de l'expérience. La salivation alors observée est devenue une réponse conditionnée (RC) en réponse à ces stimuli conditionnés.

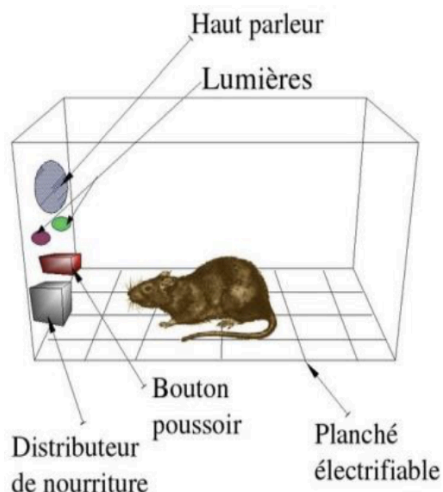


**Figure 3 : Décours temporel du protocole expérimental de Pavlov. (1)** Préalablement au conditionnement, un stimulus inconditionné SI déclenche systématiquement une réponse inconditionnée RI. **(2)** Un stimulus neutre SN seul n'induit aucune réponse. **(3)** Pendant le conditionnement, la répétition de l'association SN puis SI induit tout le temps une RI. **(4)** Après conditionnement, un SN devenu SC permet donc à lui seul le déclenchement d'une réponse conditionnée RC. *Figure issue de Schmajuk, N.A., 2008. Classical conditioning. Scholarpedia, 3(3), p.2316.*

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Edward Lee Thorndike (1874-1949) énonça les bases du « conditionnement opérant » ou « conditionnement instrumental » suite à ses travaux menés sur des chats pour lesquels il développa une boîte (« puzzle box »), de laquelle ils devaient s'échapper en tirant sur une corde permettant l'ouverture d'une porte. Thorndike observa qu'alors que le chat découvre le comportement cible par hasard, après plusieurs essais, celui-ci met de moins en moins de temps à sortir de la cage car il réalise le comportement cible (tirer sur la corde) plus rapidement. Cet apprentissage par essai-erreur est permis grâce à ce que Thorndike décrit comme une association « action effet » ou « instrumentalisation » : une action menant à l'obtention d'une récompense verra sa probabilité de réalisation renforcée. Thorndike énonça ainsi la « Loi de l'Effet » en 1911, stipulant qu'une action (réponse) est plus susceptible d'être reproduite si elle mène à la satisfaction de

l'individu (récompense) et aura tendance à être abandonnée si elle induit une insatisfaction (punition) (Thorndike, 1911 ; Thorndike, 1933).

Quelques années plus tard, le psychologue américain Burrhus Frederic Skinner (1904-1990) poursuit les travaux sur le conditionnement instrumental grâce à sa « boîte de Skinner » testée sur des rats (**Figure 4**), permettant d'étudier les associations entre stimulus-action-renforcement de manière plus précise. Skinner amena la notion de « contingence de renforcement » pour désigner l'environnement induisant le comportement. Trois facteurs entrent en jeu : 1) le contexte d'apparition du comportement, 2) le comportement lui-même et 3) le renforcement faisant suite au comportement. La contingence de renforcement correspond à la probabilité de la relation de cause à effet entre le comportement et le renforcement associé (Skinner, 1938). Plus la contingence comportement-renforcement est forte, plus le comportement sera renforcé rapidement. Par la suite, plusieurs expériences menées sur des rats devant identifier le bras contenant de la nourriture dans un labyrinthe en T leur ont permis de montrer que la performance des animaux suit approximativement une courbe exponentielle au cours de l'apprentissage.



**Figure 4 : Expérience de Skinner.** Un rat est placé dans une boîte pour étudier le conditionnement opérant grâce à des récompenses (nourriture) et des punitions (plancher électrififié). *Figure issue de Staddon, J.E.R. & Niv, Y., 2008. Operant conditioning. Scholarpedia, 3(9), p.2318.*

#### 4.2 - Principes et applications

Comme expliqué dans le chapitre précédent, la prise de décision peut faire intervenir des notions d'apprentissages avec renforçateurs, et peut donc être évaluée via des paradigmes d'apprentissages par renforcement. Dans ces paradigmes, l'apprenti doit apprendre par essais et erreurs afin d'apprendre et de connaître la

valeur de chacune des options de la tâche, et sélectionner la plus avantageuse sur le long terme à chaque essai. Il doit aussi, au fur et à mesure de ses choix, exploiter ses connaissances (sélection d'actions qui ont été bénéfiques par le passé et éviter celles ayant conduit à un effet non bénéfique) et explorer d'autres alternatives de réponses, afin de maximiser la quantité totale de récompense obtenue (Sutton et Barto, 1998). Ce compromis entre exploitation et exploration est déterminé par la nature des conséquences des décisions prises et fait intervenir la « Loi de l'effet » énoncée par Thorndike. Selon lui (cité par Sutton & Barton, 1998), « dans une situation donnée, si une action est suivie de la délivrance d'une récompense, alors le lien entre situation et action est renforcé de telle sorte que cette action sera plus souvent sélectionnée si cette situation se présente à nouveau, on parle alors de renforcement appétitif. En revanche, si cette même action s'accompagne d'une absence de récompense, le lien action-situation est affaibli et cette action aura plus de chance d'être évitée ultérieurement (*i.e.*, extinction de la réponse). De même, si une action s'accompagne de la délivrance d'une punition, alors le lien entre situation et action est amoindri de telle sorte que cette action sera plus souvent évitée si cette situation se représente, on parle dans ce cas d'un renforcement punitif. »

De nombreux algorithmes ont été développés pour décrire la prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement, se divisant principalement en deux catégories : le *model-free reinforcement learning (RL)* et le *model-based RL*. Dans le *model-free*, la valeur de la récompense estimant la valeur des récompenses futures est uniquement basée sur la différence entre la valeur attendue et la valeur réelle obtenue, soit l'erreur de prédiction de la récompense. Cependant, si l'état de l'environnement change brutalement, ou si la valeur de la récompense change, il y a un réapprentissage de la valeur à chaque état de l'environnement (Lee et al., 2012). Le *model-based* est plus complexe, du fait que la valeur de la récompense doit être calculée de façon itérative en utilisant les connaissances de l'environnement et la récompense obtenue. Ceci est analogue à la notion de comportement dirigé vers un but (Balleine et al., 1998 ; Lee et al., 2012).

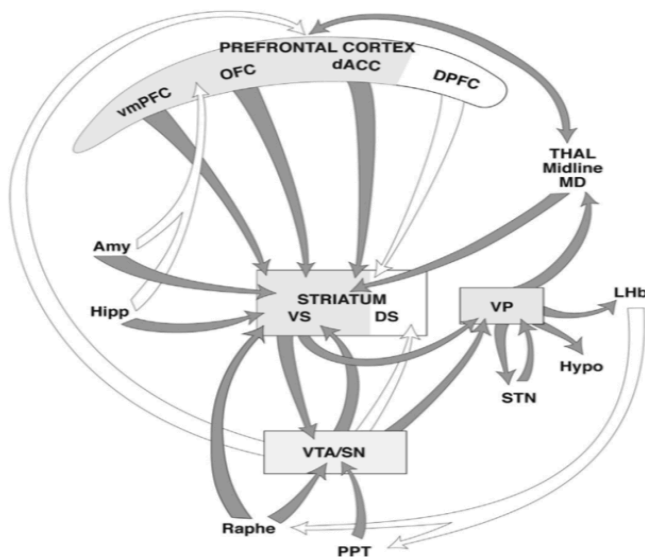
## 5 - CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DE L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT ET DU TRAITEMENT DE LA RECOMPENSE

### 5.1 - Système dopaminergique et circuit de la récompense

Olds fut un des premiers à découvrir le « centre du plaisir » par sérendipité après avoir stimulé un rat au niveau de l'hypothalamus latéral à la place du mésencéphale (Olds, 1954). Il décrit pour la première fois un circuit cérébral incluant le striatum ventral, le noyau accumbens (NAcc) et les aires ventrales du CPF. Des études comportementales et pharmacologiques ont mis en évidence l'innervation de plusieurs régions par des projections en provenance des neurones dopaminergiques localisés dans le mésencéphale, à savoir l'aire tegmentale ventrale (ATV) et la substance noire *pars compacta* (SNc) (Falck et al., 1959; Shizgal 1997; McBride et al., 1999). Plus précisément, la SNc et l'ATV sont deux régions du mésencéphale ventral contenant les corps cellulaires de ces neurones dopaminergiques (Arias-Carrión et al. 2010). Des fibres ascendantes et descendantes innervent un grand nombre de régions corticales et sous-corticales, notamment le CPF par la voie mésocorticale et le système limbique cortical (hippocampe et certaines parties du CPF) et sous-cortical (amygdale, striatum ventral) via la voie mésolimbique. Tous les récepteurs dopaminergiques identifiés sont des récepteurs couplés aux protéines G et sont impliqués dans la modulation dans le traitement de l'information au niveau des synapses cortico-striatales, créant des phénomènes de potentialisation à long terme (LTP) ou de dépression à long terme (LTD), ceci se montrant cohérent avec l'implication de ce neuromédiateur dans les processus d'apprentissage (Greengard 2001). Les connexions entre ces structures sont principalement sous dépendance dopaminergiques, glutamatergiques, GABAergiques, et cholinergiques, créant ainsi des « boucles » de contrôles entre les structures corticales et les structures sous-corticales (Haber et Knutson, 2010 ; Russo et Nestler, 2013).

## 5.2 - Corrélats neuronaux de l'apprentissage par renforcement

Les régions corticales clés impliquées dans la prise de décision dans un contexte d'apprentissage par renforcement sont les régions préfrontales, impliquant le cortex préfrontal ventromédial (vmPFC), le COF dans sa partie médiane, le CCA (dans sa partie dorsale), ainsi que le striatum ventral (incluant le noyau caudé et le putamen), l'hippocampe, l'amygdale, le pallidum ventral, et les neurones dopaminergiques du mésencéphale (Arias-Carrión et al., 2010 ; Wise 2004 ; Wise 2005). Les connexions avec les structures adjacentes sont nombreuses et indispensables pour le bon fonctionnement avec notamment la substance noire *pars reticulata* (SNpr), le noyau sub-thalamique, l'amygdale, et l'hippocampe (**Figure 5A**).



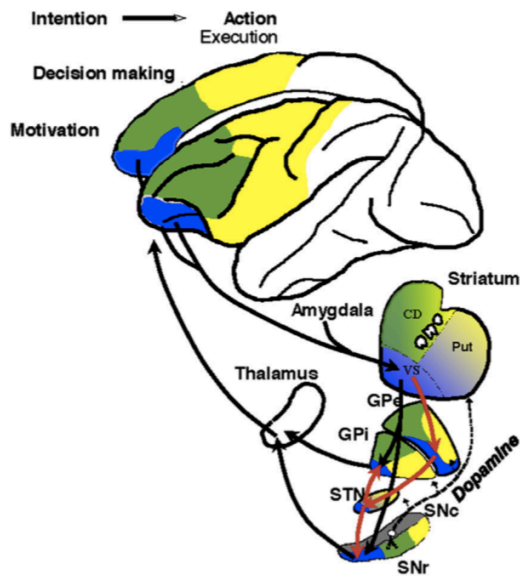
**Figure 5A :** Illustration schématique des structures clés et des différents circuits impliqués dans la récompense.

Amy, amygdala; dACC, dorsal anterior cingulate cortex; DPFC, dorsal prefrontal cortex; DS, dorsal striatum; Hipp, hippocampus; Hypo, hypo- thalamus; LHb, lateral habenula; MD, mediodorsal nucleus of the thalamus; OFC, orbital frontal cortex; PPT, pedunculopontine nucleus; SN, substantia nigra pars

compacta; STN, subthalamic nucleus; THAL, thalamus; vmPFC, ventral medial prefrontal cortex; VP, ventral pallidum; VS, ventral striatum; VTA, ventral tegmental area. *Figure issue de S.N. Haber, Chapter 1 - Anatomy and Connectivity of the Reward Circuit, Editor(s): Jean-Claude Dreher, Léon Tremblay, Decision Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 3-19, ISBN 9780128053089, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00001-4>.*

Ce réseau complexe implique donc un système où les régions corticales exploitent les ganglions de la base pour des processus additionnels de récompense

pour moduler l'apprentissage, conduisant au développement de comportements orientés vers un but (**Figure 5B**).



**Figure 5B : Représentation schématique des circuits fonctionnels cortico-sous-corticales impliqués dans la récompense.**

Les couleurs bleues, vertes, et jaunes définissent les territoires et les activités qui reflètent respectivement la motivation, les processus cognitifs et moteurs. GPi et GPe, Globus pallidus interne et externe ; SNr, substance noire pars reticulata ; SNc, substance noire pars compacta ; STN, noyau sub-thalamique. *Figure issue de Y. Saga, L. Tremblay,*

*Chapter 4 - Ventral Striatopallidal Pathways Involved in Appetitive and Aversive Motivational Processes, Editor(s): Jean Claude Dreher, Léon Tremblay, Decision Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 47-58, ISBN 9780128053089, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00004-X>.*

## 6 - L'APPRENTISSAGE PAR RENFORCEMENT ET TRAITEMENT DE LA RECOMPENSE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES

### 6.1 - L'apprentissage par renforcement

Les études portant sur l'apprentissage par renforcement dans les troubles bipolaires sont assez limitées. Les patients atteints de trouble bipolaire éprouvent une augmentation de l'attention portée à la récompense, évaluée lors des tâches de prise de décision incluant la récompense et la punition (Brambilla et al., 2013). Certains résultats suggèrent un apprentissage retardé lors d'un apprentissage probabiliste par renforcement, ainsi qu'une appétence excessive pour des comportements entraînant un feedback positif (Pizzagalli et al., 2008). Ce résultat n'est cependant pas répliqué dans une étude plus récente (Lewandowski et al., 2016).

Sur les tâches évaluant l'adaptation des comportements liées aux changements de contingence des récompenses, les patients bipolaires ont montré



une diminution de l'apprentissage en renforcement appétitif en phase euthymique par rapport aux sujets sains (Gorrindo et al., 2005 ; Pizzagalli et al., 2008). Ces résultats suggèrent que les patients atteints de trouble bipolaire montrent une capacité considérablement réduite pour ajuster leurs réponses à un changement de récompense. Par conséquent, un mauvais jugement probabiliste chez les patients atteints de trouble bipolaire pourrait être lié à la capacité d'apprentissage de la récompense des situations nécessitant l'intégration de la récompense au fil du temps.

D'autre part, certains auteurs proposent que l'apprentissage par renforcement (appétitif ou punitif) observé en période euthymique soit un rémanent des épisodes maniaques ou dépressifs qui l'ont précédé. C'est à dire que la capacité à apprendre des conséquences positives ou négatives serait congruente à la polarité du dernier épisode vécu par le patient (Linke et al., 2011 ; Wessa et al., 2014). En effet, Linke (2011) a mis en avant que le dernier épisode maniaque vécu est associé à une hypersensibilité à la récompense et à une faible sensibilité à la punition, alors que le dernier épisode dépressif vécu est associé à une réduction de la sensibilité à la récompense et à une augmentation de la sensibilité à la punition en période euthymique dans le trouble bipolaire type 1. De plus, Wright (2008) a montré que la polarité dominante maniaque augmentait l'engagement comportemental du patient pour obtenir la récompense, et de plus que cet engagement se maintenait durant la période euthymique comparé aux sujets sains. De ce fait, là encore, il n'est à ce jour pas consensuel si les altérations de la prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement rencontrées dans les troubles bipolaires sont un marqueur-trait ou un marqueur-état de la pathologie.

## **6.2 - Le traitement de la récompense.**

Des déficits dans les domaines comportementaux liés à la récompense ont été observés chez des personnes souffrant de divers troubles psychiatriques, et notamment dans le trouble bipolaire (Gorrindo et al., 2005 ; Phillips, 2003). De manière générale, les patients bipolaires en période de rémission présenteraient une activité excessive du striatum ventral et une réduction de l'activité préfrontale lors de l'anticipation de la délivrance d'une récompense, comparé aux sujets sains (Nusslock et al., 2012). Cet hyper-engagement sous cortical serait renforcé en phase maniaque et aboli en phase dépressive (Strakowski et al., 2005). En cas de



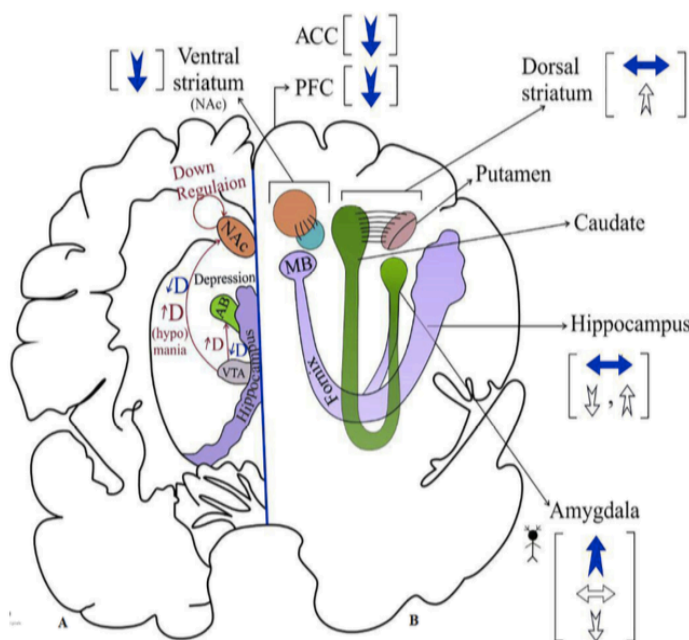
manie/hypomanie, il est classiquement décrit une augmentation de la dopamine dans les régions impliquées dans le traitement de la récompense, alors qu'elle est diminuée en cas de dépression, possiblement en lien avec une down-régulation des récepteurs dopaminergiques en réponse à la phase maniaque/hypomaniaque (Berk and al., 2007). Pour certains, cette hyperactivité striatale pourrait être liée à un dysfonctionnement des transporteurs dopaminergiques impliqués dans la recapture de la dopamine au niveau de la fente synaptique (Van Enkhuizen et al., 2014). Pour d'autres, cette modification de l'activité du striatum pourrait être expliquée par une augmentation de la réponse neuronale post-synaptique à la dopamine (Anand et al., 2000). Certaines études ont suggéré que la dopamine serait surtout impliquée dans l'anticipation de la récompense, plutôt que dans la réponse à la récompense en elle-même, dépendant des opioïdes endogènes et endocannabinoïdes (Cota et al., 2006; Davis et al., 2009). Ce circuit apparaît également essentiel dans le contrôle des comportements motivés, tels que la faim, les activités sociales, le jeu, la sexualité, et de manière plus générale dans les activités plaisantes (Cannon et Bseikri, 2004). En effet, des études utilisant des souris génétiquement modifiées déficientes en dopamine ou des antagonistes des récepteurs D2 de la dopamine ont montré une altération de la réponse à des stimuli gratifiants tels que l'auto-administration de médicaments et l'apport alimentaire (Cannon et Bseikri 2004 ; De Mei et al., 2009 ; Johnson et Kenny 2010), certains animaux étant morts de malnutrition, même en présence d'aliments facilement disponibles (Cannon et Bseikri 2004 ; Zhou et Palmiter 1995). Ces comportements semblent analogues à ceux rencontrés en cas de dépressions sévères, notamment dans les formes où l'anhédonie prédomine, pouvant suggérer l'implication d'une altération du traitement de la récompense et de la dopamine en cas de dépression sévère (Arjmand et al., 2018).

Néanmoins, parallèlement à cette hypothèse d'une hypersensibilité à la récompense dans le trouble bipolaire, certaines études ont constaté une diminution de l'activité du striatum dorsal durant l'anticipation de la récompense, ainsi qu'une diminution de l'activité du striatum ventral et du striatum dorsal lors de l'anticipation de la perte dans les troubles bipolaires de type 2 en période euthymique (Yip et al., 2015). De même, d'autres études ont montré que les patients euthymiques ou légèrement déprimés présentaient une activité réduite du striatum ventral lors de la délivrance d'une récompense d'un stimulus conditionné (Trost et al., 2014). D'autres retrouvaient une moins bonne prédiction de l'erreur lors d'une tâche d'apprentissage

probabiliste chez les patients bipolaires euthymiques que chez les sujets sains (Linke et al., 2012). Ces résultats viennent d'une certaine façon contredire le modèle d'une simple hypersensibilité à la récompense dans les troubles bipolaires et suggèrent plutôt un moins bon traitement de la récompense (Yip et coll., 2015).

### 6.3 - Les études de neuroimagerie

Des études de neuroimagerie ont permis de mettre en avant des altérations de différentes structures cérébrales chez les personnes atteintes d'un trouble bipolaire par rapport à des sujets sains, ceci pouvant mener à des manifestations comportementales et cognitives de la pathologie (Schneider et al., 2012 ; Lim et al., 2013 ) (**Figure 6**).



**Figure 6 : (A) Transmission dopaminergique durant les différentes phases du trouble bipolaire. (B) Modifications structurales du système de la récompense dans le trouble bipolaire.** Flèches bleues pour indiquer la majorité des études, flèches blanches pour une minorité d'études. NAc, noyau accumbens ; ACC, cortex cingulaire antérieur ; PFC, cortex

préfrontal. *Figure issue de Arjmand, S. et al. (2018). A Brain on a Roller Coaster: Can the Dopamine Reward System Act as a Protagonist to Subdue the Ups and Downs of Bipolar Disorder? The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry, 24(5), 423–439. <https://doi.org/10.1177/1073858417714226>.*

Concernant le volume cérébral total, il n'apparaît pas modifié dans les troubles bipolaires par rapport aux sujets sains (Lim et al., 2013 ; Strakowski et al., 2005 ;

Arjmand et al., 2018). Cependant, la majorité des études retrouvent une augmentation de volume de l'amygdale chez les patients bipolaires, comparé aux sujets sains mais aussi aux patients atteints de schizophrénie (Hajek et al., 2009 ; Pfeifer et al., 2008 ; Usher et al., 2010 ; Arjmand et al., 2018). Concernant l'hippocampe, la plupart des études s'accordent sur le fait qu'il n'y aurait pas de modification de structure par rapport aux sujets sains (Blumberg et al., 2003 ; Arjmand et al., 2018). Les mêmes constatations ont été faites concernant le putamen et le noyau caudé dont le volume ne diffère pas des sujets sains (Sanchez et al., 2005 ; Arjmand et al., 2018). Les résultats sont plus nuancés à propos du NAcc, les travaux les plus récents mettant tout de même en évidence une diminution du volume du NAcc dans le trouble bipolaire par rapport aux sujets sains (Maletic et Raison, 2014 ; Schneider et al., 2012 ; Arjmand et al., 2018). Au niveau cortical, de nombreuses études suggèrent une réduction du volume du CCA et du CPF dans les troubles bipolaires (Kalmar et al., 2009 ; Lisy et al., 2011 ; Schneider et al., 2012 ; Arjmand et al., 2018).

Nous remarquons donc qu'un certain nombre de structures corticales et sous-corticales impliquées dans le traitement de la récompense et dans l'apprentissage par renforcement se voient altérées dans les troubles bipolaires.

## 7 - BIBLIOGRAPHIE

- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., Courtet, P. (2011a). Trait-Related Decision-Making Impairment in the Three Phases of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), 357–365. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.018>
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., Courtet, P. (2011b). Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 70(4), 357–365. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.018>
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Guillaume, S., Goodwin, G. M., Azorin, J.-M., & Courtet, P. (2015). Lithium might be associated with better decision-making performance in euthymic bipolar patients. *European Neuropsychopharmacology*, 25(6), 788–797. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.03.003>
- American Psychiatric Association. (2013). Cautionary statement for forensic use of DSM-5. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>. CautionaryStatement. (n.d.).
- Anand, A., Verhoeff, P., Seneca, N., Zoghbi, S. S., Seibyl, J. P., Charney, D. S., & Innis, R. B. (2000). Brain SPECT Imaging of Amphetamine-Induced Dopamine Release in Euthymic Bipolar Disorder Patients. *American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1108–1114. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1108>
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, 3, 24. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-24>
- Arjmand, S., Behzadi, M., Stephens, G. J., Ezzatabadipour, S., Seifaddini, R., Arjmand, S., & Shabani, M. (2018). A Brain on a Roller Coaster: Can the Dopamine Reward System Act as a Protagonist to Subdue the Ups and Downs of Bipolar Disorder? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 24(5), 423–439. <https://doi.org/10.1177/1073858417714226>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, 38(6), 771–785. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(3), 190–205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x>
- Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry*, 22(5), 666–679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
- Azuar, C., Reyes, P., Slachevsky, A., Volle, E., Kinkingnehun, S., Kouneiher, F., Levy, R. (2014). Testing the model of caudo-rostral organization of cognitive control in the human with frontal lesions. *NeuroImage*, 84, 1053–1060. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.031>
- Badre, D. (2008). Cognitive control, hierarchy, and the rostro-caudal organization of the frontal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(5), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.02.004>
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37(4–5), 407–419.

- Bauer, M. S., & Mitchner, L. (2004). What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 3–18. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.3>
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *19*(13), 5473–5481.
- Berk, M., Dodd, S., Kauer-Sant’anna, M., Malhi, G. S., Bourin, M., Kapczinski, F., & Norman, T. (2007). Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (434), 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research. Brain Research Reviews*, *28*(3), 309–369.
- Bland, R. D., Clarke, T. L., & Harden, L. B. (1976). Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: a controlled, prospective trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *124*(3), 263–267.
- Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C., ... Peterson, B. S. (2003). Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1201–1208. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1201>
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders*, *127*(1–3), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.117>
- Brambilla, P., Perlini, C., Bellani, M., Tomelleri, L., Ferro, A., Cerruti, S., ... Frangou, S. (2013). Increased salience of gains versus decreased associative learning differentiate bipolar disorder from schizophrenia during incentive decision making. *Psychological Medicine*, *43*(03), 571–580. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001304>
- Cannon, C. M., & Bseikri, M. R. (2004). Is dopamine required for natural reward? *Physiology & Behavior*, *81*(5), 741–748. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.020>
- Cota, D., Tschöp, M. H., Horvath, T. L., & Levine, A. S. (2006). Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Research Reviews*, *51*(1), 85–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.10.004>
- Davis, C. A., Levitan, R. D., Reid, C., Carter, J. C., Kaplan, A. S., Patte, K. A., ... Kennedy, J. L. (2009). Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *17*(6), 1220–1225. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.52>
- Daw, N.D. & Abbott, L.F., 2005. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems., MIT Press. (n.d.).
- De Mei, C., Ramos, M., Iitaka, C., & Borrelli, E. (2009). Getting specialized: presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors. *Current Opinion in Pharmacology*, *9*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.002>
- Diflorio, A., & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *22*(5), 437–452. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>
- Dilsaver, S. C. (2011). An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *Journal of Affective Disorders*, *129*(1–3), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.030>

Edge, M. D., Johnson, S. L., Ng, T., & Carver, C. S. (2013). Iowa gambling task performance in euthymic bipolar I disorder: A meta-analysis and empirical study. *Journal of Affective Disorders, 150*(1), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.027>

Ernst, M., & Paulus, M. P. (2005). Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biological Psychiatry, 58*(8), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.004>

Erol, A., Winham, S. J., McElroy, S. L., Frye, M. A., Prieto, M. L., Cuellar-Barboza, A. B., ... Bobo, W. V. (2015). Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. *Bipolar Disorders, 17*(6), 670–676. <https://doi.org/10.1111/bdi.12329>

Étain, B., Drancourt, N. & Scott, J. (2014). 22. Retard au diagnostic et à la mise en place d'un traitement thymorégulateur dans les troubles bipolaires. Dans : Marc-Louis Bourgeois éd., Les troubles bipolaires (pp. 170-174). Cachan, France: Lavoisier. doi:10.3917/lav.bourg.2014.01.0170. (n.d.).

Falck, B., Hillarp, N. A., & Torp, A. (1959). A new type of chromaffin cells, probably storing dopamine. *Nature, 183*(4656), 267–268.

Ferrari, A. J., Baxter, A. J., & Whiteford, H. A. (2011). A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, 134*(1–3), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.007>

Fuster, J.M. (2017). Prefrontal Cortex in Decision-Making. In *Decision Neuroscience* (pp. 95–105). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00008-7>

Fuster, Joaquín M., & Bressler, S. L. (2015). Past makes future: role of pFC in prediction. *Journal of Cognitive Neuroscience, 27*(4), 639–654. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00746](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00746)

Gershon, Samuel & N Roy Chengappa, K & Malhi, Gin. (2009). Lithium specificity in bipolar illness: A classic agent for the classic disorder. *Bipolar disorders, 11* Suppl 2. 34-44. 10.1111/j.1399-5618.2009.00709.x.

Ghaemi, S. N. (2001). On defining “mood stabilizer.” *Bipolar Disorders, 3*(3), 154–158. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2001.030304.x>

Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (2000). Diagnosing Bipolar Disorder and the Effect of Antidepressants: A Naturalistic Study. *The Journal of Clinical Psychiatry, 61*(10), 804–808. <https://doi.org/10.4088/JCP.v61n1013>

Gibbon, J., Baldock, M D, Locurto, C, Gold, L, Terrace, H S 1977. Trial and intertrial durations in autoshaping. *J Exp Psychol Anim Behav Proces*, pp.264–284. (n.d.).

Glickman, S. E., & Schiff, B. B. (1967). A biological theory of reinforcement. *Psychological Review, 74*(2), 81–109. <https://doi.org/10.1037/h0024290>

Goodwin, G., Haddad, P., Ferrier, I., Aronson, J., Barnes, T., Cipriani, A., ... Young, A. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology, 30*(6), 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>

Gorrindo, T., Blair, R. J. R., Budhani, S., Dickstein, D. P., Pine, D. S., & Leibenluft, E. (2005). Deficits on a probabilistic response-reversal task in patients with pediatric bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, 162*(10), 1975–1977. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1975>

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet, 387*(10027), 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)

Greengard, P. (2001). The neurobiology of dopamine signaling. *Bioscience Reports, 21*(3), 247–269.

- Grunze, H. (2015). Bipolar Disorder. In *Neurobiology of Brain Disorders* (pp. 655–673). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00040-9>
- Gualtieri, C. T., & Morgan, D. W. (2008). The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69*(7), 1122–1130.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Haber S.N., Chapter 1 - Anatomy and Connectivity of the Reward Circuit, Editor(s): Jean-Claude Dreher, Léon Tremblay, Decision Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 3-19, ISBN 9780128053089, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00001-4>.
- Hajek, T., Kopecek, M., Kozeny, J., Gunde, E., Alda, M., & Höschl, C. (2009). Amygdala volumes in mood disorders--meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *Journal of Affective Disorders*, *115*(3), 395–410. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.007>
- Hamdani, N. (2012). Immuno- inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Frontiers in Bioscience*, *E4*(1), 2170. <https://doi.org/10.2741/534>
- Hirschfeld, R. M. A., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). 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. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(2), 161–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>
- Jallon, J. M., Risler, Y., & Iwatsubo, M. (1975). Beef liver L-Glutamate dehydrogenase mechanism: presteady state study of the catalytic reduction of 2-oxoglutarate by NADPH. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *67*(4), 1527–1536.
- Jiménez, E., Solé, B., Arias, B., Mitjans, M., Varo, C., Reinares, M., ... Benabarre, A. (2018). Characterizing decision-making and reward processing in bipolar disorder: A cluster analysis. *European Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.04.001>
- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, *13*(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>
- Johnson, S. L., Edge, M. D., Holmes, M. K., & Carver, C. S. (2012). The behavioral activation system and mania. *Annual Review of Clinical Psychology*, *8*, 243–267. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143148>
- Kaalund, S. S., Newburn, E. N., Ye, T., Tao, R., Li, C., Deep-Soboslay, A., ... Kleinman, J. E. (2014). Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Molecular Psychiatry*, *19*(12), 1258–1266. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.165>
- Kalmar, J. H., Wang, F., Spencer, L., Edmiston, E., Lacadie, C. M., Martin, A., ... Blumberg, H. P. (2009). Preliminary evidence for progressive prefrontal abnormalities in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *15*(3), 476–481. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090584>
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *302*(5648), 1181–1185. <https://doi.org/10.1126/science.1088545>
- Kopeykina, I., Kim, H.-J., Khatun, T., Boland, J., Haeri, S., Cohen, L. J., & Galynker, I. I. (2016). Hypersexuality and couple relationships in bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, *195*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.035>

- Kurtz, M. M., & Gerraty, R. T. (2009). A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*, *23*(5), 551–562. <https://doi.org/10.1037/a0016277>
- Landauer, T. K. (1969). Reinforcement as consolidation. *Psychological Review*, *76*(1), 82–96. <https://doi.org/10.1037/h0026746>
- Lee, D., Seo, H., & Jung, M. W. (2012). Neural basis of reinforcement learning and decision making. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 287–308. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150512>
- Levy, D. J., & Glimcher, P. W. (2012). The root of all value: a neural common currency for choice. *Current Opinion in Neurobiology*, *22*(6), 1027–1038. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.06.001>
- Lewandowski, K. E., Whitton, A. E., Pizzagalli, D. A., Norris, L. A., Ongur, D., & Hall, M.-H. (2016). Reward Learning, Neurocognition, Social Cognition, and Symptomatology in Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00100>
- Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., & Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 418–435. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.003>
- Linke, J., King, A. V., Rietschel, M., Strohmaier, J., Hennerici, M., Gass, A., ... Wessa, M. (2012). Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(3), 316–325. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11050711>
- Linke, J., Sönnekes, C., & Wessa, M. (2011). Sensitivity to positive and negative feedback in euthymic patients with bipolar I disorder: the last episode makes the difference: The last episode makes the difference. *Bipolar Disorders*, *13*(7–8), 638–650. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00956.x>
- Lisy, M. E., Jarvis, K. B., DelBello, M. P., Mills, N. P., Weber, W. A., Fleck, D., ... Adler, C. M. (2011). Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *13*(4), 396–405. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00927.x>
- Maletic, V., & Raison, C. (2014). Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *5*, 98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
- Malhi, G. S., & Goodwin, G. M. (2007). The Rise and Fall of Mood Stabilizers. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *41*(10), 779–783. <https://doi.org/10.1080/00048670701579132>
- Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., Abrantes, S. S. C., Fuentes, D., & Corrêa, H. (2009). Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *112*(1–3), 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.019>
- Manove, E., & Levy, B. (2010). Cognitive impairment in bipolar disorder: an overview. *Postgraduate Medicine*, *122*(4), 7–16. <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.07.2170>
- Marengo, E., Martino, D. J., Igoa, A., Fassi, G., Scápola, M., Urtueta Baamonde, M., & Strejilevich, S. A. (2015). Sexual risk behaviors among women with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *230*(3), 835–838. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.021>
- McBride, W. J., Murphy, J. M., & Ikemoto, S. (1999). Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behavioural Brain Research*, *101*(2), 129–152.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health



survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>

Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379(6564), 449–451. <https://doi.org/10.1038/379449a0>

Monosov, I. E., Leopold, D. A., & Hikosaka, O. (2015). Neurons in the Primate Medial Basal Forebrain Signal Combined Information about Reward Uncertainty, Value, and Punishment Anticipation. *Journal of Neuroscience*, 35(19), 7443–7459. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0051-15.2015>

Mowrer, R.R. & Klein, S.B., 2000. *Handbook of Contemporary Learning Theories*, Lawrence Erlbaum Associates Inc. (n.d.).

Nieto, R. G., & Castellanos, F. X. (2011). A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 40(2), 266–280. <https://doi.org/10.1080/15374416.2011.546049>

Niv, Y., & Schoenbaum, G. (2008). Dialogues on prediction errors. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(7), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.03.006>

Nusslock, R., Abramson, L. Y., Harmon-Jones, E., Alloy, L. B., & Hogan, M. E. (2007). A goal-striving life event and the onset of hypomanic and depressive episodes and symptoms: Perspective from the Behavioral Approach System (BAS) dysregulation theory. *Journal of Abnormal Psychology*, 116(1), 105–115. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.1.105>

Nusslock, R., Almeida, J. R., Forbes, E. E., Versace, A., Frank, E., LaBarbara, E. J., ... Phillips, M. L. (2012). Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults: Nusslock et al. *Bipolar Disorders*, 14(3), 249–260. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01012.x>

Nusslock, R., Young, C. B., & Damme, K. S. F. (2014). Elevated reward-related neural activation as a unique biological marker of bipolar disorder: assessment and treatment implications. *Behaviour Research and Therapy*, 62, 74–87. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.08.011>

Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427.

O'Reilly, R. C., Noelle, D. C., Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2002). Prefrontal cortex and dynamic categorization tasks: representational organization and neuromodulatory control. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 12(3), 246–257.

Paulus, M. P. (2007). Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science (New York, N.Y.)*, 318(5850), 602–606. <https://doi.org/10.1126/science.1142997>

Pavlov, I. P. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of Neurosciences*, 17(3). <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>

Pavlov, I.P., 1927. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.*, Oxford: Oxford University Press. (n.d.).

Pearlson, G. D., Wong, D. F., Tune, L. E., Ross, C. A., Chase, G. A., Links, J. M., ... Wagner, H. N. (1995). In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 471–477.

Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., ... Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *The American Journal of Psychiatry*, *163*(2), 217–224. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.2.217>

Pfeifer, J. C., Welge, J., Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2008). Meta-analysis of amygdala volumes in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*(11), 1289–1298. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318185d299>

Phillips, M. L. (2003). Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *182*, 190–192.

Pizzagalli, D. A., Goetz, E., Ostacher, M., Iosifescu, D. V., & Perlis, R. H. (2008). Euthymic Patients with Bipolar Disorder Show Decreased Reward Learning in a Probabilistic Reward Task. *Biological Psychiatry*, *64*(2), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.12.001>

Post, R. M. (2007). Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*(6), 858–873. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.003>

Powers, R. L., Russo, M., Mahon, K., Brand, J., Braga, R. J., Malhotra, A. K., & Burdick, K. E. (2013). Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disorders*, *15*(8), 876–884. <https://doi.org/10.1111/bdi.12124>

Rescorla, R.A., 1967. Pavlovian conditioning and its proper control procedures. *Psychological review*, *74*(1), pp.71–80. (n.d.).

Roiser, J. P., Cannon, D. M., Gandhi, S. K., Taylor Tavares, J., Erickson, K., Wood, S., ... Drevets, W. C. (2009). Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *11*(2), 178–189. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00669.x>

Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *8*(9), 251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>

Rubinsztein, J. S., Michael, A., Underwood, B. R., Tempest, M., & Sahakian, B. J. (2006). Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. *Psychological Medicine*, *36*(05), 629. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006689>

Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(9), 609–625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>

Ryu, V., Ha, R. Y., Lee, S. J., Ha, K., & Cho, H.-S. (2017). Behavioral and Electrophysiological Alterations for Reinforcement Learning in Manic and Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *23*(3), 248–256. <https://doi.org/10.1111/cns.12671>

Saga, Y., Tremblay, L. Chapter 4 - Ventral Striatopallidal Pathways Involved in Appetitive and Aversive Motivational Processes, Editor(s): Jean-Claude Dreher, Léon Tremblay, Decision Neuroscience, Academic Press, 2017, Pages 47-58, ISBN 9780128053089, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00004-X>.

Sanches, M., Roberts, R. L., Sassi, R. B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., ... Soares, J. C. (2005). Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, *7*(2), 153–158. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00178.x>

Schmoltdt, A., Benthe, H. F., & Haberland, G. (1975). Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, *24*(17), 1639–1641.

- Schneider, M. R., DelBello, M. P., McNamara, R. K., Strakowski, S. M., & Adler, C. M. (2012). Neuroprogression in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(4), 356–374. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01024.x>
- Scott, J., & Leboyer, M. (2011). Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encephale*, 37 Suppl 3, S173-175. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(11\)70048-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(11)70048-3)
- Schmajuk, N.A., 2008. Classical conditioning. *Scholarpedia*, 3(3), p.2316.
- Shizgal, P. (1997). Neural basis of utility estimation. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 198–208.
- Skinner, F.B., 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis.*, Appleton-Century-Crofts. (n.d.).
- Staddon, J.E.R. & Niv, Y., 2008. Operant conditioning. *Scholarpedia*, 3(9), p.2318.
- Strakowski, S. M., Delbello, M. P., & Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 105–116. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>
- Strakowski, Stephen M, Fleck, D. E., DelBello, M. P., Adler, C. M., Shear, P. K., McElroy, S. L., ... Arndt, S. (2009). Characterizing impulsivity in mania. *Bipolar Disorders*, 11(1), 41–51. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00658.x>
- Sutton, R.S. & Barto, A.G., 1998. *Reinforcement Learning: an introduction.* Cambridge: MIT press. (n.d.).
- Thorndike, E.L., 1911. *Animal intelligence: experimental studies*, Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. (n.d.).
- Thorndike, E.L., 1933. *A Theory of the action of the after-effects of a connection upon it. Psychological review*, pp.434–439. (n.d.).
- Trost, S., Diekhof, E. K., Zvonik, K., Lewandowski, M., Usher, J., Keil, M., ... Gruber, O. (2014). Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1914–1923. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.39>
- Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H.-C., Finkelstein, J., ... Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 493(7433), 537–541. <https://doi.org/10.1038/nature11740>
- Urošević, S., Abramson, L. Y., Harmon-Jones, E., & Alloy, L. B. (2008). Dysregulation of the behavioral approach system (BAS) in bipolar spectrum disorders: Review of theory and evidence. *Clinical Psychology Review*, 28(7), 1188–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.04.004>
- Usher, J., Leucht, S., Falkai, P., & Scherk, H. (2010). Correlation between amygdala volume and age in bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis of structural MRI studies. *Psychiatry Research*, 182(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2009.09.004>
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Bonnín, C. M., Popovic, D., Goikolea, J. M., ... Vieta, E. (2015). Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(5), 549–559. <https://doi.org/10.1111/bdi.12288>
- van Enkhuizen, J., Henry, B. L., Minassian, A., Perry, W., Milienne-Petiot, M., Higa, K. K., ... Young, J. W. (2014). Reduced Dopamine Transporter Functioning Induces High-Reward Risk-Preference Consistent with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(13), 3112–3122. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.170>
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>

- Wessa, M., Kanske, P., & Linke, J. (2014). Bipolar disorder: a neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(1), 51–62. <https://doi.org/10.3233/RNN-139007>
- Winter, C., von Rumohr, A., Mundt, A., Petrus, D., Klein, J., Lee, T., ... Juckel, G. (2007). Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, 184(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.07.002>
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(6), 483–494. <https://doi.org/10.1038/nrn1406>
- Wise, R. A. (2005). Forebrain substrates of reward and motivation. *The Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 115–121. <https://doi.org/10.1002/cne.20689>
- Wright, K. A., Lam, D., & Brown, R. G. (2008). Dysregulation of the behavioral activation system in remitted bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(4), 838–848. <https://doi.org/10.1037/a0013598>
- Yip, S. W., Worhunsky, P. D., Rogers, R. D., & Goodwin, G. M. (2015). Hypoactivation of the Ventral and Dorsal Striatum During Reward and Loss Anticipation in Antipsychotic and Mood Stabilizer-Naive Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 658–666. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.215>
- Zhou, Q. Y., & Palmiter, R. D. (1995). Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. *Cell*, 83(7), 1197–1209.

## DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

## 1 - JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Comme nous avons pu le voir avec les études d'imagerie, les troubles bipolaires présentent non seulement une réduction de la communication entre le cortex frontal et le striatum ventral, mais aussi une augmentation de l'activité dopaminergique sous-corticale pour certaines études, alors que d'autres mettaient en avant une diminution de l'activité dopaminergique lors du traitement de la récompense. Plusieurs facteurs semblent pouvoir apporter des éléments de réponses à ces contradictions.

Il faut tout d'abord prendre en considération, comme nous l'avons vu, qu'une partie de l'explication pourrait être apportée par Linke (2011) et Wessa (2014) qui, sur la base de leurs travaux, proposent que l'apprentissage par renforcement (appétitif ou punitif) observé en période euthymique soit une conséquence des épisodes maniaques ou dépressifs qui l'ont précédé et, de ce fait, que cette altération du traitement de la récompense se présente d'avantage comme un marqueur-état de la pathologie plutôt qu'un marqueur-trait.

En second lieu, il se pourrait que la sélection des patients influence les résultats. En effet, la plupart des études incluent dans leur population d'étude soit l'ensemble des sous-types de trouble bipolaire, soit uniquement des troubles bipolaires de type 1, bien que certaines études tendent à montrer une activité neurobiologique bien distincte entre le type 1 et le type 2, notamment dans l'anticipation et le traitement de la récompense (Caseras et al., 2013 ; Caseras et al., 2015). A ce jour, aucune étude à notre connaissance n'a évalué de manière spécifique la sensibilité à la récompense dans les troubles bipolaires type 2, qui plus est en prenant en considération l'influence de la polarité du dernier épisode thymique.

De plus, aucune étude comportementale n'a évalué la sensibilité à la récompense et à la punition de façon bien distincte en contexte d'apprentissage par renforcement, en comparant les différents sous-types de trouble bipolaire. En effet, nous avons évoqué plus haut que les paradigmes évaluant l'apprentissage par renforcement impliquent de faire des choix parmi différentes options de réponse. Il s'avère que dans la majorité des cas, chaque option est associée à une probabilité d'obtenir un gain ET une perte, selon un ratio spécifique. Or, l'apprentissage par renforcement appétitif et l'apprentissage par renforcement punitif feraient intervenir

des réseaux cérébraux bien distincts (Palminteri et al., 2009 et 2012). Se pose alors la question de savoir si les différences observées dans les troubles bipolaires reflètent effectivement d'une altération du traitement de la récompense ou bien de la punition, ou encore des deux.

Le but de la présente étude est d'apporter des éléments de réponses face aux questions soulevées par les résultats discordants cités plus haut. Nous avons donc comparé la sensibilité à la récompense et à la punition en contexte d'apprentissage par renforcement, en fonction du sous-type de trouble bipolaire. Pour se faire, nous avons utilisé un paradigme nous permettant d'évaluer l'apprentissage par renforcement appétitif et punitif de manière séparée (Pessiglione et al., 2006). Cette étude incluait des patients en période euthymique afin de contrôler au mieux l'impact de l'humeur sur les variables étudiées et ainsi tenter d'évaluer la valeur de ce traitement de la récompense et de la punition comme marqueur-trait de la pathologie bipolaire. Enfin, nous avons pris en considération l'influence de la polarité du dernier épisode thymique afin de pouvoir statuer sur cette sensibilité à la récompense comme marqueur trait dans les troubles bipolaires.

Comme nous l'avons vu, les patients atteints d'un trouble bipolaire type 1 expérimentent des épisodes maniaques comparé aux troubles bipolaires de type 2, cela s'exprimant au niveau comportemental par une augmentation de l'activité dirigée vers un but à la recherche de récompenses de façon plus importante que lors d'un épisode hypomaniaque. Ainsi, nous faisons les hypothèses que pour ce qui est du traitement de la récompense, les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 1 seraient plus sensibles à la récompense, et seraient donc plus performants que les troubles bipolaires de type 2 et les sujets sains. Concernant le traitement de la punition, les hypothèses se montrent plus difficiles à exprimer. Les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 2 expérimentant plus fréquemment des épisodes dépressifs que ceux ayant un trouble bipolaire de type 1. Nous pouvions ainsi faire l'hypothèse de meilleures performances en punition dans le trouble bipolaire de type 2 si l'hypothèse de Linke et Wessa se voyait vérifiée.

## 2 - ETUDE EXPERIMENTALE

### Sensitivity to reward and punishment : searching for a bipolar disorder subtype marker

Arnaud Pouchon<sup>1</sup>, Julien Bastin<sup>1,2</sup>, Mircea Polosan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France.

<sup>2</sup> Inserm, U1216, Grenoble Institut des Neurosciences, F-38000 Grenoble, France.

<sup>3</sup> Psychiatry Department, CHU Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France.



## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic and severe psychiatric disease, characterized by alternation of characteristic “highs” (manic or hypomanic state) and “downs” (depressive state) mood state. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5), BD get two main subtypes: bipolar I disorder (BD-I) with manic and depressive episode, and bipolar II disorder (BD-II) with hypomanic and depressive episode. Epidemiological studies have suggested lifetime prevalence around 1-2% (Rowland et al., 2018) for BD in general population, with a prevalence of 0.6% for BD-I and 0.4% for BD-II (Merikangas et al., 2011). These data could be variable to 0,5% to 5% according to the studies, depending on a disparity between countries, psychometric tools, or the difficulties of clinical evaluation and the over-or sub-diagnoses (Ferrari et al., 2011). One difficulty in BD remains the diagnostic delay, about 10 years, notably because hypomanic episodes are often not diagnosed (Hirschfeld et al., 2003). Indeed, BD diagnosis is based on clinical history, and there might be BD-I considered as BD-II because they didn't yet relapsed in a manic episode, but only in a hypomanic episode. This delay leads to complications like misprescription of antidepressant treatment, and increase the risk of mood switch or lead to chronic worsening of mood cycling, poly-pharmacy, increased rates of attempted suicide and hospitalizations (Scott et al., 2011). Furthermore, very little is known about the neurobiology of the illness.

Among etiopathogenic theories, dopaminergic hypothesis suggested on antipsychotic medication efficiency on manic and depressive state in BD, together with long-term benefit in relapse prevention. Some different approaches tend to explore this model, with animal and pharmacological studies (Winter et al., 2007 ; Tye et al., 2013), post-mortem studies (Kaalund et al., 2014), and in vivo imaging studies of dopamine (Pearlson et al., 1995). Taken together, these studies suggest the role of dopaminergic abnormalities in different states of BD (Ashok et al., 2017). Another way to investigate dopaminergic hypothesis in BD is to study reward processing, known to involve dopaminergic system.

According to behavioral studies, BD patients are characterized by an exaggerated preference for events involving an immediate high reward associated with significant risk taking to achieve it, even if they are accompanied by negative consequences. These behavioral characteristics are encountered during the

euthymic period, increased in the manic phase, and minored in the depressive phase (Johnson et al., 2012). According to some authors, this amplified appeal for anything that can lead to a gain could be linked to a hypersensitivity of rewarding process due to disruption of the neurobiological system of appetite motivation (Urosevic et al., 2008). Moreover, in pharmacologic studies, dopamine agonists exacerbate reward learning abnormalities – such as a preference for high-risk and high-reward choices – in euthymic BD patients (Burdick et al., 2014). In neuroimaging studies, BD patients in remission period are characterized by excessive ventral striatum (VS) activity and reduced prefrontal activity when anticipating reward, compared to healthy control (Nusslock et al., 2012). This subcortical hyper-engagement is reinforced in manic state and abolished in depressive state (Strakowski et al., 2005). In several studies, it is supposed that this reward hypersensitivity could be a trait-marker of BD. While, other authors suggest that this reward hypersensitivity in BD could be a state-marker. Indeed, it was showed that on euthymic BD-I patients, the last experimented manic episode is associated with hypersensitivity to reward and low sensitivity to punishment, while the last experimented depressive episode is associated with reduced sensitivity to reward and increased sensitivity to punishment (Linke et al., 2011). Furthermore, contrary to reward hypersensitivity hypothesis in BD, some studies found dysfunctional recruitment of reward system with decreased dorsal striatum (DS) activity during reward anticipation and decreased VS and DS activity during loss anticipation in unmedicated euthymic BD-II patients (Yip et al., 2015). Similarly, another study showed that euthymic to mildly depressed BD patients exhibited reduced neural responses in the VS when answering to previously conditioned reward stimuli (Trost et al., 2014), and other found an attenuated prediction error signal in a probabilistic reversal learning task in euthymic BD patients (Linke et al., 2012). Taken together, these latter findings contradict a simple reward hypersensitivity model and rather suggest blunted reward processing in BD (Yip et al., 2015).

To explain these disparate results, patient selection may influence outcomes, with lots of studies recruiting heterogeneous samples of varying BD subtypes including BD-I and BD-II patients. Early reports have suggested that BD-II was a mild form of BD-I, because BD-II patients never experience full-blown mania. To date, several studies suggest that BD-II patients may have a more chronic course, higher frequency of depressive episodes and comorbidity, more suicidal behavior, and rapid

cycling than BD-I patients (Vieta et al., 2008 ; Baek et al., 2011). Neurobiology of BD-II has been poorly investigated but some studies show differences between BD-II and BD-I about the genetic (Lee et al., 2010 and 2011 ; Song et al., 2017), neurobiology (Chou et al., 2010), and electrophysiological studies (Ma et al., 2018). Moreover, neuroimaging studies showed differences between BD-II and BD-I in brain structure (Hauser et al., 2000 ; Mallet et al., 2014 ; Abe et al., 2016) and task-based function (Caseras et al., 2013 and 2015 ; Dell’Osso et al., 2015). In addition, they exhibit probably distinct patterns of brain activity treating appetite and emotional stimuli (Caseras et al., 2013 and 2015). Distinguishing BD-I and II subtypes has a significant relevance for treatment strategy, as ancient studies suggested that BD subtype is a predictive response factor with BD-I responding better to lithium treatment, while anticonvulsant based mood stabilizers would lead to a good response in BD-II (Malhi et al., 2007 ; Gershon et al., 2009).

Another potential bias to these studies is the diversity of subtype within BD. Indeed, 50% of BD patients have experienced psychosis in their lifetime (Coryell et al., 2001). Clinically, BD patients with psychotic history are more likely to be hospitalized, to attempt suicide, to get neurocognitive impairment, and to have a history of substance related disorders (Martinez-Aran et al., 2008). Findings suggested that psychotic bipolar disorder (PBD) and non-psychotic bipolar disorder (NPD) may represent two distinct biological subtypes of the illness (Ji et al., 2017). To our knowledge, no behavioral study has specifically assessed the sensitivity to reward and punishment during reinforcement learning comparing BD-I and BD-II patients. On the other hand, the lack of frequent control over the potential influence of the last episode as suggested by Linke (2011) and Wessa (2014) does not allow for a determination in terms of sensitivity to reward as a trait or state marker. Finally, no study has examined reward and punishment sensitivity in BD separating PBD and NPD patients. Thus, the aims of the study were to examine sensitivity to reward and punishment in BD according to the subtypes I and II, considering the impact of the last thymic episode and psychotic features.

We hypothesize that BD-I patients, who experiment manic episodes (and then increase motivation), could have a hypersensitivity to dopamine and reward processing compared to BD-II patients and healthy subjects, and could persist during euthymic state. Beside, since BD-II patients have a propensity to develop more depressive than hypomanic episodes, we hypothesize that they will have, in euthymic

state, a better sensitivity to avoid punishment compared to BD I patients and healthy subjects. Finally, we hypothesize that PBD could have increased sensitivity to reward in euthymic state, compared to NBD patients and healthy subjects.

## Method

### Participants

Euthymic BD- I and BD-II patients were recruited from Center of Expertise in BD of the University Hospital of Grenoble-Alpes during their medical monitoring. A medical interview with psychiatrist was performed to confirm the diagnosis of BD. This medical interview permitted to verify inclusion criteria, get medical past history and precise the subtype of BD, and then exclude participants with another psychiatric disorder comorbidity, a somatic affection which could be interfere with cognitive functions, and a recent history (6 months) of substance abuse or dependence, electroconvulsive therapy, head trauma with loss of consciousness. To confirm euthymic state and detect the potential presence of residual mood symptoms, the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) were also completed. Negative score to these scales and absence of episodes of depression, mania, or hypomania for one month before medical interview defined euthymic state by psychiatrist. We recruited also healthy controls (HC) with communication and poster, who were screened during a medical interview to exclude BD or other psychiatric disorder in the same way for BD patients, and verified inclusion and exclusion criteria.

During medical interview, we collected all past medical history with sex, age, education to match subjects, and also time in remission since the last relapse, polarity of first and last episode, number of episode (number of depression, mania, hypomania), age of onset, and medication. All participants completed a questionnaire assessing anhedonia (SHAPS) and impulsivity (UPPS). The Snaith–Hamilton pleasure scale (SHAPS; Snaith et al., 1995) is a 14-item self-rating scale exploring hedonic responses in several situations related to leisure pursuit and interests, eating and drinking, social interactions and sensory experiences. A total score  $\geq 3$  indicates a significant reduction in hedonic capacity (anhedonia). The UPPS (Whiteside and

Lynam 2001) is a 59-item self-report questionnaire designed to measure five facets of impulsive behaviors: positive urgency, negative urgency, lack of perseverance, lack of premeditation, sensation seeking. Each statement is rated on a 5-point scale ranging from strongly agree (1) to strongly disagree (4). We assessed impulsivity because it could interfere with reward sensitivity. Indeed in imaging study, preferential activity for high probability rewards negatively correlated with impulsivity in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and risk taking in DLPDC and ventral striatum (VS) in euthymic BD patients (Mason et al., 2014).

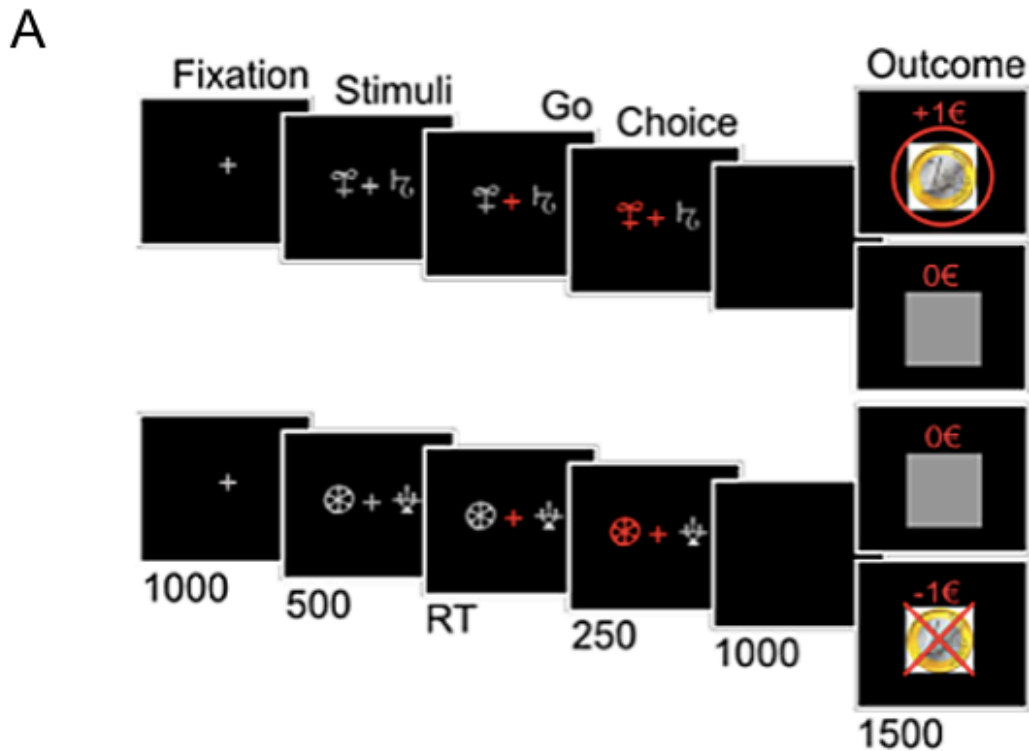
2 BD-I patients and 2 BD-II patients were excluded because of residual mood symptoms the day of the assessment. Finally, we recruited 85 BD patients (47 BD-I patients and 37 BD-II patients). Nevertheless, 2 BD-I patients and 3 BD-II patients were excluded from analyses because of no learning or poor engagement during the task. The final sample included 79 BD patients (45 BD-I patients and 34 BD-II patients), and 32 healthy controls. All participants gave written informed consent for their participation. The study was approved by Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France V.

### Behavioral task

Patients performed a probabilistic instrumental learning task adapted from previous studies (Pessiglione et al. 2006; Palminteri et al. 2012). Patients were provided with written instructions, which were reformulated orally if necessary so as to clarify that the aim of the task was to maximize their financial payoff and that to do so, they had to consider reward seeking and punishment avoidance as equally important (**Figure 1A**).

Patients performed short training sessions to familiarize with task's timing and responses. Training procedure included a very short session with only two pairs of cues presented during 16 trials that was followed by 2 to 3 short sessions of five minutes so that at the end of the training procedure, all patients reached a threshold of 70 % correct choices during both the reward and punishment conditions. Patients performed 3 test sessions after the training. Each session was an independent task containing four new pairs of cues to be learned. Cues were abstract visual stimuli taken from the Agathodaimon alphabet. Each pair of cues was presented 24 times

for a total of 96 trials. The four cue pairs corresponded to the two conditions (2 pairs of gain and 2 pairs of loss cues), which were respectively associated with different pairs of outcomes (winning 1€ versus nothing or losing 1€ versus nothing). Within each pair, the two cues were associated to the two possible outcomes with reciprocal probabilities (0.75/0.25 and 0.25/0.75). On each trial, one pair was randomly presented and the two cues were displayed on a computer screen on the left and right of a central fixation cross, their relative position being counterbalanced across trials (**Figure 1B**). The subject was required to choose the left stimulus or the right stimulus by using their left or right index to press the corresponding button on a keyboard. Since the position on screen was counterbalanced, response (left versus right) and value (good versus bad cue) were orthogonal. The chosen cue was colored in red for 250 ms and then the outcome (either “nothing”, “gain”, or “loss”) was displayed on the screen. In order to win money, patients had to learn by trial and error the cue– outcome associations, so as to choose the most rewarding cue in the gain condition and the less punishing cue in the loss condition.



**B**

	Paire gagnante 1 24 essais		Paire gagnante 2 24 essais		Paire perdante 1 24 essais		Paire perdante 2 24 essais	
Récompenses	+1€	0€	+1€	0€	0€	-1€	0€	-1€
Symbole correct	75 %	25 %	75 %	25 %	75 %	25 %	75 %	25 %
Symbole incorrect	25 %	75 %	25 %	75 %	25 %	75 %	25 %	75 %

**Figure 1 : Behavioral task. (A)** Successive screen of typical trials in the reward (top) and loss (bottom) conditions. Patients had to select one abstract visual stimulus among the two presented on each side of a central visual fixation cross, and subsequently observed the outcome. Duration is given in milliseconds. **(B)** Percentage of gain and loss in each pair of symbols presented to participants. For example, in winning pair 1, the correct symbol gives a euro in 75% of the tests and gives nothing in 25% of the trials. The incorrect symbol gives a euro in 25% of the tests and gives nothing in 75% of the tests. In the losing pair 1, the correct symbol does not lose money in 75% of the trials, but actually loses in the remaining 25% of trials. The incorrect symbol, on the other hand, loses money in most trials, and does not lose money in the small proportion of remaining trials.

## Statistical analysis

Demographic and clinical data conforming to the assumptions of parametric analysis were analyzed using analysis of variance (ANOVA) or Students t-test. In the case of significant findings with ANOVA, post-hoc Tukey tests were performed. Chi-square tests were computed for nominal demographic and clinical data.

Percentage of correct choices was monitored across time for all sessions, and was statistically analyzed using ANOVA according to BD subtype and condition (“gain” or “loss”) to determine whether BD-I patients and BD-II patients differ from reward and punishment sensitivity. According to our hypothesis, reward and punishment relative to polarity of the the last episode between the two groups and moreover between PBD and NBD was analyzed using Student t-test

We decided to take into account the medication, especially the antipsychotic medication, known to reduce reward sensitivity (Pessiglione et al., 2006). Following the approach used in other studies (Davis and Chen, 2004 ; Hassel et al., 2008 ; Philipps, 2008 ; Caseras et al., 2013), we converted antipsychotic medication into chlorpromazine equivalents according to Davis and Chen method to compare the two subtypes. In a second time, we repeated the above comparisons after exclusion of those patients taking this class of medication (BD-I patients, n=20; BD-II patients, n=12) to exclude potential bias of antipsychotic medication on reward and punishment.

## **Results**

### Demographic and clinical characteristics

Table 1 summarizes participant’s demographic and clinical characteristics. Groups were matched for gender, age, and years of education (post-BAC). While there is no statistical difference ( $p>0.1$ ) between the two bipolar groups, there is a tendency for BD-II patients to have higher depression scores and anhedonia scores (SHAPS) scores than BD-I patients. The two bipolar groups were not different according to residual mood symptoms (YMRS, MADRS), and they presented similar scores on emotional reactivity scale (MATHYS) and impulsivity scale (UPPS) ( $p>0.1$ ). Concerning the last thymic episode, BD groups did not differ ( $p>0.1$ ), but we noticed



a majority of last depressive episodes relative to hyperthymic episodes (manic or hypomanic) in BD II group (last episode has a depressive polarity for 24 patients and hypomanic for 10 patients), but not in BD I group (24 and 21, respectively). Concerning the number of past thymic episodes within bipolar disorder history, BD-I patients have a lower number of past depressive episodes than BD-II patients ( $t_{(77)}=-4,49$ ;  $p<0.001$ ), and a lower number of past hypomanic episodes than BD-II patients ( $t_{(77)}=-4,53$ ;  $p<0.001$ ). Bipolar groups differ in terms of psychotic features : we may distinguish psychotic bipolar subtype (PBD) and non-psychotic bipolar subtype (NBD), with 26 (57,78%) patients with psychotic bipolar subtype within BD-I group, and only 2 (5,88%) patients with psychotic subtype in BD-II group ( $X_2=20,58$ ;  $p<0.001$ ). However, it's important to specify that psychotic symptoms are only present in depressive episodes for BD-II. Then, bipolar groups did not statistically differ on the antipsychotic medication and medication load ( $p>0.1$ ), with nonetheless a mild superiority of antipsychotic medication in BD-I group (44,44%) than BD-II group (35,29%), and then the same effect with medication load. History of suicide attempts and mean number of suicide attempts per group did not differ, as well as age of first mood episode, number of hospitalizations, and time in remission since the last relapse up to study's assessment ( $p>0.1$  in all cases).

**Table 1:** Demographic and Clinical Characteristics for Healthy Comparison Subjects, BD-I Patients, and BD-II Patients

	BD-I (n = 45)	BD-II (n = 34)	HCs(n=32)	Statistics	p-value
<b>Demographics</b>					
Sex (female/male)	24/21	22/12	21/11	$\chi^2_{(2)}=1,57$	0,47
Age, years, mean (SD)	46,36(10,92)	46,42(9,48)	44,35(10,69)	$F_{(2,108)}=1,18$	0,31
Years of education post-BAC, mean (SD)	3,92(2,19)	3,18(2,00)	4,24(2,78)	$F_{(2,108)}=1,13$	0,33
<b>Residual mood symptoms, mean (SD)</b>					
YMRS	1,13(1,50)	0,90(1,67)		$t_{(77)}=0,40$	0,69
MADRS	2,24(3,35)	5,16(4,04)		$t_{(77)}=-1,60$	0,11
MATHYS	104,17(9,17)	98,99(10,00)		$t_{(75)}=1,42$	0,16
UPPS	114,66(11,85)	115,14(11,57)		$t_{(76)}=-0,05$	0,96
SHAPS	0,84(0,94)	1,35(1,46)		$t_{(76)}=-1,35$	0,18
<b>History of disease</b>					
Last depressive episode, n (%)	24(53,33)	24(70,59)		$\chi^2=1,75$	0,19
Last manic episode, n (%)	13(28,89)				
Last hypomanic episode, n (%)	8(17,78)	10(29,41)		$\chi^2=0,90$	0,34
Past depressive episodes, mean (SD)	4,57(2,90)	9,46(4,84)		$t_{(77)}=-4,49$	<0,001
Past manic episodes, mean (SD)	4,09(3,05)				
Past hypomanic episodes, mean (SD)	2,05(2,25)	6,49(3,78)		$t_{(77)}=-4,53$	<0,001
Psychotic bipolar disorder, n (%)	26(57,78)	2(5,88)		$\chi^2=20,58$	<0,001
Antipsychotic, n (%)	20(44,44)	12(35,29)		$\chi^2=0,35$	0,56
Medication load, mean (SD)	0,82(0,86)	0,59(0,76)		$t_{(77)}=1,27$	0,21
Attempted suicide (lifetime), n (%)	15(33,33)	10(29,41)		$\chi^2=0,02$	0,9
No. of attempted suicide (lifetime), mean (SD)	0,4(0,54)	0,58(1,04)		$t_{(77)}=-1,06$	0,29
Age at onset, years, mean (SD)	23,51(7,43)	25,44(7,74)		$t_{(77)}=-0,90$	0,37
No. of previous hospitalizations, mean (SD)	3,60(2,36)	3(3,09)		$t_{(77)}=0,82$	0,41
Time in remission since the last relapse (months), mean (SD)	11,83(11,31)	11,27(7,89)		$t_{(77)}=-0,12$	0,91

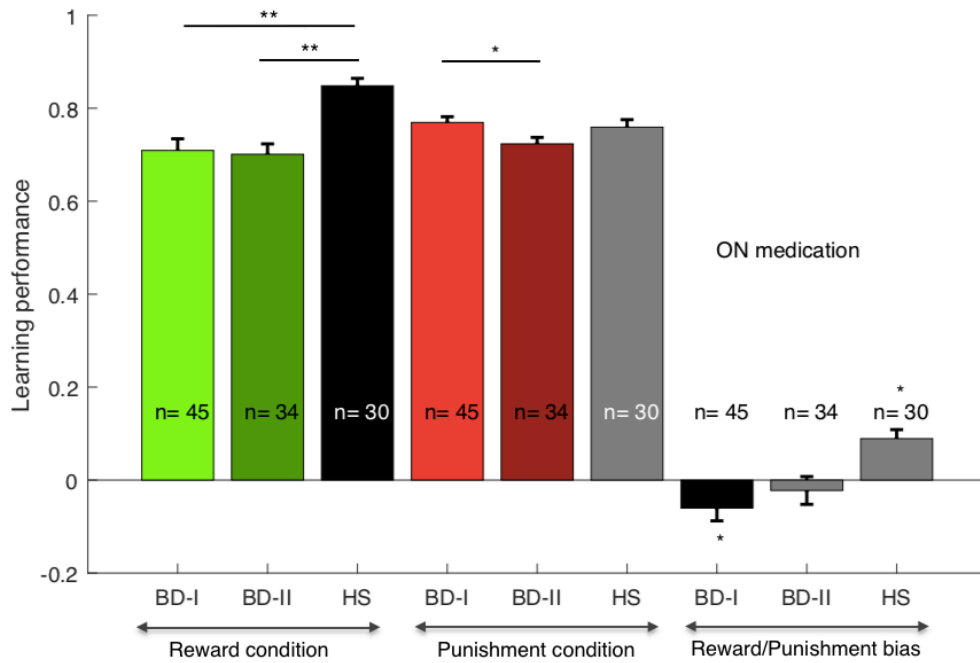
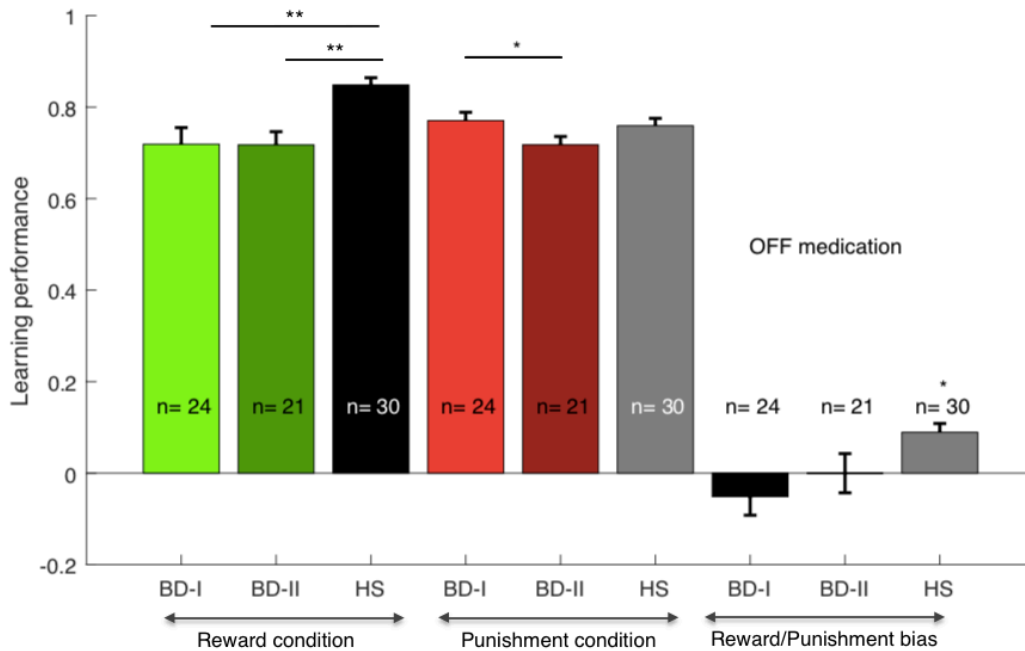
## Behavioral responses

Referring to our first hypothesis, patients with BD showed a general deficit in terms of reward-learning (RL) compared to healthy controls (BD-I vs. HS:  $t_{(73)}=-4,2$ ;  $p<0.01$ ; BD-II vs. HS:  $t_{(62)}=-5.3$ ;  $p<0.01$ ). There was no difference between BD-I and BD-II performances during RL ( $p>0.05$ ), whereas during punishment learning (PL), BD-I were more efficient than BD-II (BD-I vs. BD-II:  $t_{(77)}=2.5$ ;  $p<.05$ ). There was no difference between BD-I and BD-II compared to healthy controls during PL for each group ( $p>0.05$  in both comparisons) (Figure 2). Reward bias (RL-PL performance) was significantly above zero in healthy subjects indicating better learning performance from reward maximization than from punishment avoidance (HS:  $t_{(29)}=4.6$ ;  $p<.05$ ). The reverse pattern was observed in BD-I patients that showed better learning performance when learning from punishments than from rewards (BD-I:  $t_{(44)}=-2.2$ ;  $p<.05$ , **Figure 2A**).

As exposed above, we controlled antipsychotic medication to exclude the possibility that the observed behavioral differences may reflect differences in term of dopaminergic antagonist activity related to antipsychotic treatment (**Figure 2B**). To exclude this possibility, we performed identical behavioral analyses on patients with no medication. Focusing on unmedicated patients did not alter the results. Hence, the difference between PL performance remained significant after controlling for this factor (BD-I vs. BD-II:  $t_{(43)}=2.1$ ;  $p<.05$ ); again, no statistical difference between BD patients and HS was observed during PL. Conversely, performance during RL remained above HS for both BD-I and BD-II patients after controlling for the medication factor. Patients with BD showed a general deficit in terms of reward-learning compared to healthy controls (BD-I vs. HS:  $t_{(52)}=-3.5$ ;  $p<0.01$ ; BD-II vs. HS:  $t_{(49)}=-4.3$ ;  $p<0.01$ ). There was no difference between BD-I and BD-II performances during RL ( $p>.05$ ). The difference with patients on medication was for the reward bias, which was no longer significant for BD-I patients, although we observed a tendency for these patients to be more efficiency in PL than RL.

According to Linke hypothesis, we tried to explore reward and punishment sensitivity between two bipolar groups considering polarity of the last thymic episode. We didn't notice any statistical difference when comparing patients according to the last episode. However, we noticed in BD a tendency to be more sensitive to reward after manic compared depressive episode, and a mild tendency to be more sensitive to punishment after depressive than manic episode. This tendency seems to disappear after controlling for medication (note that all p values were  $>.05$ , n.s.)

Finally, to test our third hypothesis, we compared PBD and NBD. We found that the two groups' learning performance did not differ in reward and punishment condition. However, the two groups seemed to be better in punishments than in reward condition, with a statistical difference only within PBD. This suggests that patients with PBD exhibited a significant negative reward bias ( $p<0.05$ ). We thus controlled for the effect of medication to further investigate this effect and we found that after controlling for medication, the statistical difference disappeared.

**A****B**

**FIGURE 2: Behavioral results. (A) ON medication, (B) OFF medication.** Correct choice rate during the task in reward condition (green) and punishment condition (red) for bipolar disorder I (BD-I) patients and bipolar disorder II (BD-II) patients, compared to healthy subjects (HS) in black for reward condition and grey for punishment condition. And reward/punishment bias with result >0 with better rate during reward than punishment, and <0 with better rate during punishment than reward.

## Discussion

Considering the therapeutical consequences of the BD subtypes early distinction, the main goal of our study was to compare reward and punishment sensitivity between two BD subtypes, with a probabilistic instrumental learning task. Studies comparing reward-processing depending on BD subtype (I and II) are currently very scarce despite the relevance in clinical management of these patients. Our hypothesis was that BD-I patients could be more efficient than BD-II patients in reward task, according to Caseras (2013). However, we didn't show any statistical difference between these two groups in our study, first including patients with antipsychotic medication, and secondly after excluding these patients, in order to control for antipsychotic medication and the potential effects in reward processing. In our sample, antipsychotic medication did not seem to influence reward processing, contrary to other studies (Phillips et al., 2008 ; Hafeman et al., 2012). However, we showed a difference in avoiding punishment processing between BD-I and BD-II. Indeed, BD-I patients learned better in punishment condition than BD-II patients, and this effect remained significant even after controlling for the antipsychotic medication. To our knowledge, our study is the first to examine specifically and separately reward and punishment processing between the two BD subtypes. Furthermore, this is the first study exhibiting a difference between these two subtypes in punishment processing. It could improve comprehension of BD and more precisely between the two BD subtypes that may represent two distinct biological subtypes of the illness.

Observing this results from studies regarding reward processing within BD, Caseras (2013) showed significantly greater VS activity within BD-I patients than BD-II patients during reward processing, but not healthy comparison subjects, this difference became nonsignificant after controlling for potential effects of antipsychotic medication. Beside, in this study they used another paradigm to explore reward processing with self-reported measures of reward sensitivity. Thus, this task does not produce a sensitive behavioral output to detect between-group differences in reward sensitivity. Moreover according to Yip (2015), no difference existing between BD-II group and healthy control (HC) group in rewarding task (Monetary incentive delay task), with hypoactivity of VS during this task and decreased dorsal striatal activity during reward anticipation and decreased VS and DS activity during loss anticipation in unmedicated euthymic BD-II patients. Schreier (2016) showed

decreased VS activity and aberrant connectivity in the reward-processing circuitry in euthymic, medicated BD patients during reward anticipation.

The state-dependent or trait-dependent-marker of reward processing impairment in BD is still controversial (Arjmand et al., 2017 ; Linke et al., 2011). We hypothesized that, according to Linke's study (2011), the polarity of the last thymic episode could influent reward or punishment sensitivity (with reward hypersensitivity after manic episode and hyposensitivity after depressive episode, and punishment hyposensitivity after manic episode and hypersensitivity after depressive episode), and we expected that the two groups would perform better in reward processing after a manic episode and better in punishment processing after a depressive episode. Moreover, this hypothesis could explain the difference expected between these two groups. Indeed, we expected that BD-II patients would learn better during punishment-avaoidance learning than during reward-based learning because of BD-II patients in our experiment had more depressive last episodes than hypomanic episodes. However we didn't show any statistically significant difference between the two conditions in our study. Besides, as explain above, the two BD groups didn't differ according to the polarity of the last mood episode, and we showed that the last episode doesn't explain reward or punishment sensitivity in our study, thus failing to replicate the findings from Linke (2011) that used a different reward paradigm and included only BD-I patients. In the literature, several studies show a different pattern activation during manic and depressive state, such as limbic and paralimbic areas (including insula, hippocampus, putamen, and subgenual anterior cingular cortex) presenting greater activity in manic subjects than in healthy controls (Brooks et al., 2009 ; Hulvershorn et al., 2012). Decreased ventrolateral PFC (vlPFC) activity is another common feature of bipolar mania that differentiates it from depressed, euthymic state, and healthy controls (Altshuler et al., 2005 ; Townsend et al., 2012 ; Hulvershorn et al., 2012).

We hypothesized that PBD patients could be more sensitive in reward processing than NBD patients. To our knowledge, it's the first study examining reward and punishment processing between PBD and NBD patients. However, we showed no difference between these two groups. Nonetheless, we showed that PBD but not NBD patients learnt better in punishment context compared to reward context (so a punishment bias). However, this difference disappeared after controlling for antipsychotic medication. According to Anticevic (2013) PBD patients exhibited

reduced medial prefrontal cortex (mPFC) in global brain connectivity method, increased amygdala–mPFC connectivity, and reduced connectivity between amygdala and dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) compared with HC and NBD. Moreover, the magnitude of observed effects was significantly associated with lifetime psychotic symptom severity (Anticevic et al., 2013), even after controlling for covariates medications. These connectivity abnormalities have been confirmed by Favre et al (2014) in euthymic BD patients (regardless the psychotic features), with a greater connectivity between mPFC and right amygdala compared to healthy controls, which was also correlated with the duration of the disease. Regarding the dlPFC an abnormal decoupling (decreased functional connectivity) activity between mPFC–dlPFC has been highlighted.

To date, the neurobiology of BD-II has been poorly investigated but several studies tried to explore the difference between bipolar subtypes, considering two distinct neurobiological correlates. To try to explain our results, it could be interesting to explore differences in these two bipolar subtypes based on the literature, notably on behavioral, imaging, and neurobiological point of view. Brain regions involving in reward system are largely studied, but the neural bases related to punishment avoidance system remain poorly explored. Yet many studies have suggested that reward and punishment learning might involve two distinct brain systems. Reward learning has been shown to recruit midbrain dopaminergic nuclei and ventral prefrontostriatal circuits, whereas studies still less clear regarding punishment learning suggested the existence of an anatomically distinct opponent system (Yacubian et al., 2016 ; Bartra et al., 2013). Indeed, several hypotheses have been formulated for the neural correlates of punishment learning (Palminteri and Pessiglione, 2017).

One of these hypotheses might be actually a no-opponent system, rewarding and punishment neural correlates involving dopaminergic neurons but differing by burst activity or duration of pauses activity, and an important role might be played by habenula. Habenula modulates downstream limbic midbrain dopamine and serotonin circuits by controlling activity in the monoaminergic nuclei, the substantia nigra compacta/ventral tegmental area, and the raphe nucleus. Thus, as a relay interface between the basal ganglia and the limbic system, the habenula is involved in both motivational and emotional control of behavior. But impairment of this region is still unclear in BD with only two studies examining habenula within BD. It was observed

abnormally reduced habenula volume in a high-resolution MRI study in BD, but not unipolar depressed patients (Savitz et al., 2011), or no volume difference between HC, BD, and schizophrenia (Schafer2018). Future research could explore habenula in functional neuroimaging studies during reward and punishment task in BD, notably between the two BD subtypes to improve knowledge about habenula role in BD.

Another hypothesis might be a dopaminergic opponent system, involving overlapping structures, but more ventral for rewarding and more dorsal for punishment processing, mainly at the striatum level (ventral for reward and dorsal for punishment), and the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) in reward system and the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) in punishment system. Several studies examined regional grey matter in BD-I and BD-II patients (Ambrosi et al., 2013; Ha et al., 2009; Narita et al., 2011), and most of these studies suggested grey matter abnormalities in the vmPFC, ACC, and insula in the two groups, these brain regions being implicated in punishment learning. But no difference between these two groups was shown. Concerning striatum, as explained above, studies showed hyperactivation during rewarding task for the two groups with a superiority for BD-I group during reward outcome assessment, but superiority in BD-II group during reward anticipation (Caseras et al., 2013), whereas others showed hypoactivation in ventral and dorsal striatum during reward and loss anticipation (Yip et al., 2015).

Another theory might be the participation of a serotonergic opponent system, with an antagonist activity (relative to the dopaminergic hypothesis). Previous studies reported an increased serotonin transporter binding in the thalamus and some cortical regions like the ACC, insula, and mPFC, but decreased serotonin transporter binding in the brain stem/raphe nucleus (Cannon et al., 2006; Chou et al., 2010). A decreased brain serotonin transporter binding in the brain stem was observed in BD-I patients but not in BD-II patients during euthymic state (Chou et al., 2010). According to Chou (2010), decreased serotonin transporter could be a trait-marker of BD-I.

The last hypothesis might be other opponent system, assuming two different systems, involving notably amygdala and anterior insula in punishment system. For the amygdala, one study in BD has shown increased activity in amygdala using positron emission tomography and single photon emission computed tomography in manic, euthymic, and depressive state (Pan et al., 2009). However, a recent ENIGMA study including 862 BD-I and 317 BD-II patients found no significant differences between the two groups in brain structure for amygdala and other regions



such as lateral ventricles, hippocampus, globus pallidus, caudate, putamen, thalamus, or nucleus accumbens (Hibar et al., 2017). For the insula, a meta-analysis showed grey matter abnormalities in BD with a decrease in the anterior insula (Bora et al., 2009), and other studies suggested the same grey matter abnormalities between BD-I and BD-II for the insula, vmPFC and ACC (Ambrosi et al., 2013; Ha et al., 2009; Narita et al., 2011; Yip et al., 2013). One study revealed a difference in resting state glucose imaging, with a lower insula, PFC, and ACC metabolic activity in BD-I than BD-II patients in euthymic state (Li et al., 2012). Li et al. (2012) suggest that persisting abnormalities in glucose metabolism in remission might be specific to BD-I, when Yip (2014) showed increase insula function in resting state glucose imaging compared BD-II and HC. Future research should explore amygdala and insula in functional neuroimaging during reward and punishment tasks. According to this hypothesis, BD-I patients presented lower insula activity compared to BD-II patients. The behavioral correlate might be lower performances in avoiding punishment task in BD-I than BD-II patients, that is the contrary what we showed.

One model trying to explain behavior in BD, according to the psychobiological system of Jeffrey Gray (Gray, 1981), is the behavioral approach system (BAS) dysregulation theory of bipolar spectrum disorders. This theory holds that individuals with bipolar disorder experience extreme fluctuations in activation and deactivation of the BAS, which is involved in rewarding behavior, and then these fluctuations are reflected in BD symptoms (Urošević et al., 2008; Nusslock et al., 2009). Loonen (2017) suggest a more recent theory starting to phylogenetic point of view, to explain bipolar behavior. According to his model, the motivation for appetitive-searching and distress-avoiding behaviors is regulated by two parallel cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) re-entry circuits that include the core and the shell parts of the nucleus accumbens, respectively. An entire series of basal ganglia, running from the caudate nucleus on one side to the centromedial amygdala on the other side, control the intensity of these reward-seeking and miserly-fleeing behaviors by stimulating the activity of the prefrontal and limbic cortex. These two systems collaborate in a reciprocal fashion. In BD, the system regulating the activity of this reward-driven behavior could be damaged or the interaction between the medial and lateral habenula may be dysfunctional. The switch in depressive and hyperthymic state in BD might be attributed to a dysfunction of the lateral habenula. This may lead to an adverse coupling between the activities of the misery-fleeing and reward-seeking

circuits, which result in independently varying activities. This model constitutes another argument to drive future research to explore habenula in functional neuroimaging studies during reward and punishment tasks in BD.

Concerning the last hypothesis, the difference in rewarding processing in BD could be related to the psychotic feature of the disease, and the heterogeneous results in the studies comparing BD-I and BD-II could be explained by heterogeneous profile of patients within the groups, including psychotic and nonpsychotic patients. We showed a punishment bias within psychotic group but not within nonpsychotic group, this effect disappears with controlling medication. These results should be cautiously considered, as only two patients with BD-II constituted the PBD group. Neuroimaging studies comparing these two subgroups have also shown differences in regional brain morphology (Sarrazin et al., 2015; Mamah et al., 2016) and functional connectivity (Anticevic et al., 2013). According to Anticevic (2013), BD-I patients exhibited reduced medial prefrontal cortex (mPFC) in global brain connectivity method, increased amygdala–mPFC connectivity, and reduced connectivity between amygdala and dorsolateral PFC (dlPFC). Moreover, the magnitude of observed effects was significantly associated with lifetime psychotic symptom severity (Anticevic et al., 2013). Moreover, studies showed an elevated density of D2/3 receptors as measured by N-[11C]-methylspiperone on patients with psychotic mania compared with healthy controls (HC) and non-psychotic mania patients (Pearlson et al., 1995 ; Wong et al., 1997) despite the fact that this tracer has significant affinity for 5HT2 receptors as well (Swart et al., 1990). Moreover, no significant difference in the striatal D2/3 density was noted in non-psychotic mania patients compared to healthy controls HC (Yatham et al., 2002). According to Zubieta et al (2000), in euthymic patients with a history of psychotic mania there is an increase in VMAT-2 in the thalamus and dorsal brainstem, but no significant alteration in striatum (Zubieta et al., 2000). Taken together, these data suggest that psychotic symptoms in mania may be associated with dopaminergic abnormalities, although the same cannot be inferred in non-psychotic mania patients (Ashok et al., 2017).

This study had a number of limitations. Controlling for medication and thus excluding BD patients with antipsychotic medication induced a decrease of statistical power to detect significant difference, since there was a lower number of patients included in this analysis. However, our findings concerning the two BD subtypes in

punishment condition appeared to be robust enough to survive these additional analyses, but further replication is warranted, especially because the duration of medication treatment was not considered during this study. Besides, one of the important limitations are the pure behavioral character of this study. Other factors limiting our interpretation in terms of underlying neurocircuitry is the lack of neuroimaging assessment in this study which includes only behavioral assessment. Nevertheless, this is an important step before going ahead with neuroimaging exploration (fMRI). Future planned studies will explore reward and punishment neural substrates within these BD subgroups, which will contribute to clear enough the relevance of this distinction in the current nosography.

## Conclusion

Distinction of different BD subtypes appears in the current nosography with evolution differences and suggested therapeutic particularities. This study aimed at identifying potential behavioral markers allowing an early diagnosis of the BD subtype in order to prevent delay for an optimal, appropriate treatment initiation. We thus found that BD-I subtype differs from BD-II in the ability to learn from punishment. If further studies will confirm our results, screening for this behavioral dimension might represent a helpful biomarker in routine practice for improving care in BD, which is an important public health goal.

## References

- Abé, C., Ekman, C.-J., Sellgren, C., Petrovic, P., Ingvar, M., & Landén, M. (2016). Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 41(4), 240–250. <https://doi.org/10.1503/jpn.150093>
- Altshuler, L. L., Bookheimer, S. Y., Townsend, J., Proenza, M. A., Eisenberger, N., Sabb, F., ... Cohen, M. S. (2005). Blunted Activation in Orbitofrontal Cortex During Mania: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 58(10), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.012>
- Ambrosi, E., Rossi-Espagnet, M. C., Kotzalidis, G. D. et al. (2013). Structural brain alterations in bipolar disorder II: a combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *Journal of Affective Disorders*, 150, 610–15. (n.d.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Cautionary statement for forensic use of DSM-5*. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596> .CautionaryStatement. (n.d.). (n.d.).
- Anticevic, A., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Lombardo, L. E., Barrett, J., Corlett, P. R., ... Glahn, D. C. (2013). Global Prefrontal and Fronto-Amygdala Dysconnectivity in Bipolar I Disorder with Psychosis History. *Biological Psychiatry*, 73(6), 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.031>
- Arjmand, S., Behzadi, M., Stephens, G. J., Ezzatabadipour, S., Seifaddini, R., Arjmand, S., & Shabani, M. (2018). A Brain on a Roller Coaster: Can the Dopamine Reward System Act as a Protagonist to Subdue the Ups and Downs of Bipolar Disorder? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 24(5), 423–439. <https://doi.org/10.1177/1073858417714226>. (n.d.).
- Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry*, 22(5), 666–679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>. (n.d.).
- Baek, J. H., Park, D. Y., Choi, J., Kim, J. S., Choi, J. S., Ha, K., ... Hong, K. S. (2011). Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *Journal of Affective Disorders*, 131(1–3), 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.020>
- Bartra O, McGuire JT, Kable JW. The valuation system: a coordinate-based meta-analysis of BOLD fMRI experiments examining neural correlates of subjective value. *Neuroimage*. 2013;76:412-27.
- Bora, E., Yücel, M., and Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113, 1–20. (n.d.).
- Brooks JO III, Hoblyn JC, Ketter TA. Metabolic evidence of corticolimbic dys- regulation in bipolar mania. *Psychiatry Res* (2010) 181:136–40. doi:10.1016/j. psychresns.2009.08.006. (n.d.).
- Burdick KE, Braga RJ, Gopin CB, Malhotra AK. Dopaminergic influences on emotional decision making in euthymic bipolar patients. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39:274 – 282. (n.d.).

- Cannon, D. M., Ichise, M., Fromm, S. J. et al. (2006). Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C] DASB and positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, 60, 207–17. (n.d.).
- Caseras, X., Lawrence, N. S., Murphy, K., Wise, R. G., & Phillips, M. L. (2013). Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(5), 533–541. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020169>
- Caseras, X., Murphy, K., Lawrence, N. S., Fuentes-Claramonte, P., Watts, J., Jones, D. K., & Phillips, M. L. (2015). Emotion regulation deficits in euthymic bipolar I versus bipolar II disorder: a functional and diffusion-tensor imaging study. *Bipolar Disorders*, 17(5), 461–470. <https://doi.org/10.1111/bdi.12292>
- Chou, Y.-H., Wang, S.-J., Lin, C.-L., Mao, W.-C., Lee, S.-M., & Liao, M.-H. (2010a). Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study: Brain serotonin transporter in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3), 312–318. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00800.x>
- Chou, Y.-H., Wang, S.-J., Lin, C.-L., Mao, W.-C., Lee, S.-M., & Liao, M.-H. (2010b). Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study: Brain serotonin transporter in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3), 312–318. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00800.x>
- Coryell, W., Leon, A.C., Turvey, C., Akiskal, H.S., Mueller, T., Endicott, J., 2001. The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J. Affect. Disord.* 67, 79–88. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00024-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00024-5). (n.d.).
- Davis, J. M., & Chen, N. (2004). Dose Response and Dose Equivalence of Antipsychotics: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 192–208. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000117422.05703.ae>
- Dell’Osso, B., Cinnante, C., Di Giorgio, A., Cremaschi, L., Palazzo, M. C., Cristoffanini, M., ... Altamura, A. C. (2015). Altered prefrontal cortex activity during working memory task in Bipolar Disorder: A functional Magnetic Resonance Imaging study in euthymic bipolar I and II patients. *Journal of Affective Disorders*, 184, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.026>
- Favre P, Baciú M, Pichat C, Bougerol T, Polosan M. fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord.* 2014 Aug;165:182-9.
- Gershon, Samuel & N Roy Chengappa, K & Malhi, Gin. (2009). Lithium specificity in bipolar illness: A classic agent for the classic disorder. *Bipolar disorders.* 11 Suppl 2. 34-44. [10.1111/j.1399-5618.2009.00709.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00709.x).
- Gray, J. A. (1981). “A critique of Eysenck’s theory of personality,” in *A Model for Personality*, ed H. J. Eysenck (New York, NY: Springer), 246–276. (n.d.).
- Ha, T. H., Ha, K., Kim, J. H. et al. (2009). Regional brain gray matter abnormalities in patients with bipolar II disorder: a comparison study with bipolar I patients and healthy controls. *Neuroscience Letters*, 456, 44–8. (n.d.).
- Hafeman, D. M., Chang, K. D., Garrett, A. S., Sanders, E. M., & Phillips, M. L. (2012). Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review: Medication effects on neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14(4), 375–410. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01023.x>
- Hassel, S., Almeida, J. R., Kerr, N., Nau, S., Ladouceur, C. D., Fissell, K., ... Phillips, M. L. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to

emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorders*, 10(8), 916–927. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x>

Hauser, P., Matochik, J., Altshuler, L. L. et al. (2000). MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *Journal of Affective Disorders*, 60, 25–32. (n.d.).

Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 932–942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>

Hirschfeld, R. M. A., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). 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. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(2), 161–174. <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0209>. (n.d.).

Hulvershorn, L. A., Karne, H., Gunn, A. D., Hartwick, S. L., Wang, Y., Hummer, T. A., & Anand, A. (2012). Neural Activation During Facial Emotion Processing in Unmedicated Bipolar Depression, Euthymia, and Mania. *Biological Psychiatry*, 71(7), 603–610. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.038>

Ji, A., Godwin, D., Rutlin, J., Kandala, S., Shimony, J. S., & Mamah, D. (2017). Tract-based analysis of white matter integrity in psychotic and nonpsychotic bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 209, 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.038>

Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>. (n.d.).

Kaalund, S. S., Newburn, E. N., Ye, T., Tao, R., Li, C., Deep-Soboslay, A., ... Kleinman, J. E. (2014). Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1258–1266. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.165>. (n.d.).

Lee, S.-Y., Chen, S.-L., Chang, Y.-H., Chen, S.-H., Chu, C.-H., Huang, S.-Y., ... Lu, R.-B. (2010). The ALDH2 and DRD2/ANKK1 genes interacted in bipolar II but not bipolar I disorder: *Pharmacogenetics and Genomics*, 20(8), 500–506. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833caa2b>

Lee, S.-Y., Chen, S.-L., Chen, S.-H., Huang, S.-Y., Tzeng, N.-S., Chang, Y.-H., ... Lu, R.-B. (2011). The COMT and DRD3 genes interacted in bipolar I but not bipolar II disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(5), 385–391. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.505298>

Li, C.-T., Hsieh, J.-C., Wang, S.-J., Yang, B.-H., Bai, Y.-M., Lin, W.-C., ... Su, T.-P. (2012). Differential relations between fronto-limbic metabolism and executive function in patients with remitted bipolar I and bipolar II disorder: **Differentiating subtypes of bipolar disorder**. *Bipolar Disorders*, 14(8), 831–842. <https://doi.org/10.1111/bdi.12017>

Linke, J., King, A. V., Rietschel, M., Strohmaier, J., Hennerici, M., Gass, A., ... Wessa, M. (2012). Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 169(3), 316–325. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11050711>. (n.d.).

Linke, J., Sönnekes, C., & Wessa, M. (2011). Sensitivity to positive and negative feedback in euthymic patients with bipolar I disorder: the last episode makes the difference: The last episode makes the difference. *Bipolar Disorders*, 13(7–8), 638–650. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00956.x>. (n.d.).

Loonen, A. J. M. (2017). Circuits Regulating Pleasure and Happiness in Bipolar Disorder. *Frontiers in Neural Circuits*, 11. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00035>

Ma, G., Wang, C., Jia, Y., Wang, J., Zhang, B., Shen, C., ... Wang, W. (2018). Electrocardiographic and Electrooculographic Responses to External Emotions and Their Transitions in Bipolar I and II Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 884. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050884>

Malhi, G. S., & Goodwin, G. M. (2007). The Rise and Fall of Mood Stabilizers. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(10), 779–783. <https://doi.org/10.1080/00048670701579132>

Maller, J. J., Thaveenthiran, P., Thomson, R. H., McQueen, S., & Fitzgerald, P. B. (2014). Volumetric, cortical thickness and white matter integrity alterations in bipolar disorder type I and II. *Journal of Affective Disorders*, 169, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.016>

Mamah, D., Alpert, K.I., Barch, D.M., Csernansky, J.G., Wang, L., 2016. Subcortical neuromorphometry in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *Neuroimage Clin*. 23 (11), 276–286. (n.d.).

Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Daban, C., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J.M., Benabarre, A., Colom, F., Vieta, E., 2008. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 69, 233–239. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0209>. (n.d.).

Mason, L., O’Sullivan, N., Montaldi, D., Bentall, R. P., & El-Deredy, W. (2014). Decision-making and trait impulsivity in bipolar disorder are associated with reduced prefrontal regulation of striatal reward valuation. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 8), 2346–2355. <https://doi.org/10.1093/brain/awu152>

Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>. (n.d.).

Narita, K., Suda, M., Takei, Y. et al. (2011). Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 439–45. (n.d.).

Nusslock, R., Abramson, L., Harmon-Jones, E., Alloy, L., & Coan, J. (2009). Psychosocial Interventions for Bipolar Disorder: Perspective From the Behavioral Approach System (BAS) Dysregulation Theory. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 16(4), 449–469. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2009.01184.x>

Palminteri, S., & Pessiglione, M. (2017). Opponent Brain Systems for Reward and Punishment Learning. In *Decision Neuroscience* (pp. 291–303). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805308-9.00023-3>

Palminteri, Stefano, Justo, D., Jauffret, C., Pavlicek, B., Dauta, A., Delmaire, C., ... Pessiglione, M. (2012). Critical Roles for Anterior Insula and Dorsal Striatum in Punishment-Based Avoidance Learning. *Neuron*, 76(5), 998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.017>

Palminteri, Stefano et al. “Brain hemispheres selectively track the expected value of contralateral options.” *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29 43 (2009): 13465-72 .

Pan, L., Keener, M. T., Hassel, S. et al. (2009). Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. *International Review of Psychiatry*, 21, 368–79. (n.d.).

- Pearlson, G. D., Wong, D. F., Tune, L. E., Ross, C. A., Chase, G. A., Links, J. M., ... Wagner, H. N. (1995). In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 471–477. (n.d.).
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042–1045. <https://doi.org/10.1038/nature05051>
- Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. 2008. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 165:313–20. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07071066. (n.d.).
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(9), 251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Sarrazi, S., d'Albis, M.-A., McDonald, C., Linke, J., Wessa, M., Phillips, M., ... Houenou, J. (2015). Corpus callosum area in patients with bipolar disorder with and without psychotic features: an international multicentre study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(5), 352–359. <https://doi.org/10.1503/jpn.140262>
- Savitz, J. B., Nugent, A. C., Bogers, W., Roiser, J. P., Bain, E. E., Neumeister, A., ... Drevets, W. C. (2011). Habenula Volume in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 69(4), 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.027>
- Schafer, M., Kim, J.-W., Joseph, J., Xu, J., Frangou, S., & Doucet, G. E. (2018). Imaging Habenula Volume in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00456>
- Schreiter, S., Spengler, S., Willert, A., Mohnke, S., Herold, D., Erk, S., ... Bermpohl, F. (2016). Neural alterations of fronto-striatal circuitry during reward anticipation in euthymic bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 46(15), 3187–3198. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001963>
- Scott, Jan & Leboyer, Marion. (2011). Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale*. 37 Suppl 3. S173-5. 10.1016/S0013-7006(11)70048-3. (n.d.).
- Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., Trigwell, P., 1995. A scale for assessment of hedonic tone, the Snaith–Hamilton pleasure scale. *British Journal of Psychiatry* 67, 99–103. (n.d.).
- Song, J., Kuja-Halkola, R., Sjölander, A., Bergen, S. E., Larsson, H., Landén, M., & Lichtenstein, P. (2018). Specificity in Etiology of Subtypes of Bipolar Disorder: Evidence From a Swedish Population-Based Family Study. *Biological Psychiatry*, 84(11), 810–816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.014>
- Strakowski, S. M., Delbello, M. P., & Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 105–116. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001585>. (n.d.).
- Swart JA, van der Werf JF, Wiegman T, Paans AM, Vaalburg W, Korf J. In vivo binding of spiperone and N-methylspiperone to dopaminergic and serotonergic sites in the rat brain: multiple modeling and implications for PET scanning. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 297–306. (n.d.).
- Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* (2012) 14:326–39. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01021.x. (n.d.).
- Trost, S., Diekhof, E. K., Zvonik, K., Lewandowski, M., Usher, J., Keil, M., ... Gruber, O. (2014). Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and



Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(8), 1914–1923. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.39>. (n.d.).

Tye, K. M., Mirzabekov, J. J., Warden, M. R., Ferenczi, E. A., Tsai, H.-C., Finkelstein, J., ... Deisseroth, K. (2013). Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. *Nature*, 493(7433), 537–541. <https://doi.org/10.1038/nature11740>. (n.d.).

Urošević, S., Abramson, L. Y., Harmon-Jones, E., & Alloy, L. B. (2008). Dysregulation of the behavioral approach system (BAS) in bipolar spectrum disorders: Review of theory and evidence. *Clinical Psychology Review*, 28(7), 1188–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.04.004>. (n.d.).

Vieta, E., & Suppes, T. (2008). Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders*, 10(1p2), 163–178. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00561.x>

Wessa, Michèle & Kanske, Philipp & Linke, Julia. (2013). Bipolar disorder: A neural network perspective on a disorder of emotion and motivation. *Restorative neurology and neuroscience*. 32. 10.3233/RNN-139007. (n.d.).

Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669–689. (n.d.).

Winter, C., von Rumohr, A., Mundt, A., Petrus, D., Klein, J., Lee, T., ... Juckel, G. (2007). Lesions of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and in the ventral tegmental area enhance depressive-like behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, 184(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.07.002>. (n.d.).

Wong DF, Pearlson GD, Tune LE, Young LT, Meltzer CC, Dannals RF et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D2-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 331–342. (n.d.).

Yacubian J, Gläscher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF and Büchel C. (2006). Dissociable Systems for Gain- and Loss-Related Value Predictions and Errors of Prediction in the Human Brain. *Journal of Neuroscience* 13 September 2006, 26 (37) 9530-9537; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2915-06.2006>

Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Shiah IS, Lane C, Stoessl AJ et al. PET study of the effects of valproate on dopamine D(2) receptors in neuroleptic- and mood- stabilizer-naive patients with nonpsychotic mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1718–1723. (n.d.).

Yip, S. W., Mackay, C. E., & Goodwin, G. M. (2014). Increased temporo-insular engagement in unmedicated bipolar II disorder: an exploratory resting state study using independent component analysis. *Bipolar Disorders*, 16(7), 748–755. <https://doi.org/10.1111/bdi.12206>

Yip, S. W., Worhunsky, P. D., Rogers, R. D., & Goodwin, G. M. (2015). Hypoactivation of the Ventral and Dorsal Striatum During Reward and Loss Anticipation in Antipsychotic and Mood Stabilizer-Naive Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 658–666. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.215>. (n.d.).

Zubieta JK, Huguelet P, Ohl LE, Koeppe RA, Kilbourn MR, Carr JM et al. High vesicular monoamine transporter binding in asymptomatic bipolar I disorder: sex differences and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1619–1628. (n.d.).

# ANNEXES

## Annexe 1 : Critères DSM-5 d'un épisode maniaque

- A. Une période nettement délimitée d'au moins 1 semaine (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire) d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un niveau significatif et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
  2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
  4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
  5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
  6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
  7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation (afin d'éviter de se nuire à soi-même ou aux autres), ou il y a présence de caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations et trouble de la pensée formelle).

- D. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

Remarque : Un épisode maniaque qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur, mais persiste, à un niveau qui rencontre les critères, au-delà de l'effet physiologique de ce traitement est considéré comme un épisode maniaque et, par conséquent, justifie un diagnostic de trouble bipolaire I.

## Annexe 2 : Critères DSM-5 d'un épisode hypomaniaque

- A. Une période nettement délimitée, d'au moins 4 jours consécutifs, d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable, et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie, de persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté, ont représenté un changement notable par rapport au comportement habituel et ont été présents à un niveau significatif :
1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
  2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
  3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
  4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
  5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
  6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
  7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffèrent de celui de la personne hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et le changement dans le fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il y a des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque (et non hypomaniaque).
- F. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue prêtant à abus, médicament, ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

Remarque : Un épisode hypomaniaque qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur, mais persiste, à un niveau qui rencontre les critères, au-delà de l'effet physiologique de ce traitement est considéré comme un épisode hypomaniaque. Toutefois, un ou deux symptômes (notamment l'augmentation de l'irritabilité, de la nervosité, ou de l'agitation suite à l'utilisation d'antidépresseurs) ne sont pas considérés comme suffisants pour le diagnostic d'un épisode d'hypomanie, ni nécessairement indicatifs d'un trouble bipolaire.

Note : Les épisodes d'hypomanie sont fréquents dans le trouble bipolaire de type 1, mais ne sont pas nécessaires pour le diagnostic.

### **Annexe 3 : Critères DSM-5 d'un épisode dépressif caractérisé**

- A. Au moins 5 des 9 symptômes suivants doivent avoir été présents pour une durée d'au moins deux semaines; au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive ou (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.
  - 1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex., se sent triste ou vide) ou observée par les autres (p. ex., pleure). N.B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
  - 2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex., modification du poids corporel en un mois excédent 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. N.B.: Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
  4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
  6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
  8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
  9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. drogue ou médicament) ou d'une affection médicale générale (ex. hypothyroïdie).
- D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.
- E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Arnaud POUCHON

**TITRE :**

Prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement dans les troubles bipolaires : Etude de la sensibilité à la récompense en fonction du sous-type de trouble bipolaire

**CONCLUSION :**

L'expression phénotypique des troubles bipolaires (TB) est variée et deux sous-types prédominent, à savoir le type 1 (TB1) et le type 2 (TB2). L'étude de la prise de décision et du traitement de la récompense sous-tendant les comportements orientés vers un but a été étudiée dans le TB, du fait de la place centrale de ces comportements (majorés ou minorés) lors des décompensations thymiques. La plupart de ces études ne prennent pas en compte cette variabilité phénotypique et incluent soit des patients des deux sous-types, soit uniquement des TB1. Très peu d'études se sont intéressées à observer l'apprentissage de la récompense et de la punition en fonction du sous-type. La neurobiologie du TB2 reste à ce jour très peu connue, de nombreux auteurs mettant en avant des corrélats neurobiologiques bien distincts dans le TB2 par rapport au TB1. Notre étude s'est donc intéressée à la prise de décision en contexte d'apprentissage par renforcement appétitif et punitif, selon le sous-type de trouble bipolaire par rapport à des sujets sains. Nos résultats ont montré une hyposensibilité à la récompense dans les TB par rapport aux sujets sains, mais les sous-types ne différaient pas entre eux. D'un autre côté, nous n'avons pas mis en évidence de différence de performance entre les patients et les sujets sains dans le traitement de la punition, mais une différence dans l'apprentissage de la punition en fonction du sous-type avec des performances moindres pour le TB2 par rapport au TB1. Aucune étude à ce jour n'a évalué en neuroimagerie fonctionnelle le traitement de la punition dans le TB2 par rapport au TB1, ce qui pourrait constituer un potentiel marqueur-trait du TB2.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

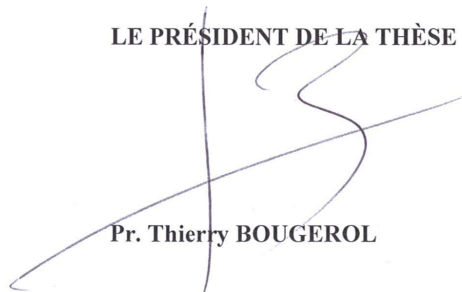
Grenoble, le : 26/03/19

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

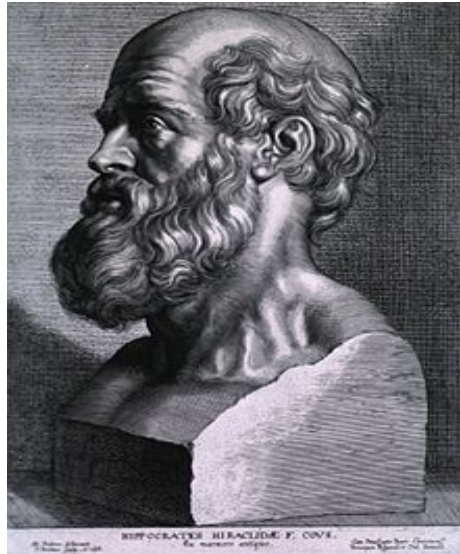
**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Thierry BOUGEROL**

Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

## SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maitres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie  
d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la  
Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de  
mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue  
taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni  
à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de  
classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales  
contre les lois de l'humanité.

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

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